Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Ronicol, aktiviertem Kallikrein (Padutin) und inaktiviertem Kallikrein auf die Durchblutung der Art. vertebralis, Art. femoralis und Art. carotis communis der Katze.

Heinrich Lehn

1962

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in München
Direktor Prof. Dr. med. et phil. G. Bodechtel

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Ronicol, aktiviertem Kallikrein (Padutin) und Inaktiviertem Kallikrein auf die Durchblutung der Art. vertebralis, Art. femoralis und Art. carotis communis der Katze.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

HEINRICH LEHN

aus
Albersweiler / Pfalz

Jahr
1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. U. Gottstein

Correferent: Prof. Dr. med. et pil. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1962

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung 7

II. Zur Anatomie der Gefäße am und im Katzenschädel . 8

III. Untersuchungsmethoden im Tierexperiment . . . 13

IV. Methodik der Durchblutungsmessung an der Art. vertrebralis der Katze 15

V. Ergebnisse der Vertrebralis- und peripheren Durchblutungsmessung an der Katze nach Injektion von

A) Padutin 19
B) Inaktiviertem Kallikrein 21
C) Ronicol 21

VI. Besprechung der Ergebnisse von

A) Padutin 29
Diskussion der eigenen Ergebnisse mit Padutin . . 32
B) Inaktiviertem Kallikrein 34
Diskussion der eigenen Ergebnisse mit inaktiviertem Kallikrein 35
C) Ronicol 36
Diskussion der eigenen Ergebnisse mit Ronicol . . 44

VII. Zusammenfassung 45

VIII. Literaturverzeichnis 48

I. Einleitung und Problemstellung

Die Anzahl von Kranken, die an peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen leidet, ist ständig im Steigen. Eine Fülle von Medikamenten ist daher entwickelt worden, von denen einige in der Klinik viel verwandt werden.

Ihre Wirkung auf die Hirnstrombahn war selbst im Tierexperiment bis vor wenigen Jahren nur unsicher zu beurteilen, da es keine zuverlässigen Untersuchungsmethoden gab. Für den peripheren Kreislauf gelang es jedoch, eine Reihe geeigneter Prüfungsverfahren zu entwickeln. Daher wurden vielfach die im Bereich peripherer Gefäße erhaltenen Ergebnisse auf den cerebralen Kreislauf übertragen, ohne nachweisen zu können, ob hierzu eine Berechtigung bestand.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns deswegen bemüht, in vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen die Wirkung von drei besonders häufig verwandten Substanzen, Padutin, inaktiviertes Kallikrein und Ronicol, auf periphere und cerebrale Durchblutung zu prüfen. Wir bedienten uns dabei des erst kürzlich weiterentwickelten Bubble-Flow-Meters (18, 9), das eine quantitative Durchblutungsmessung einzelner Gefäßregionen ermöglicht. Die Injektionen verabfolgten wir nicht nur intravenös, sondern auch intraarteriell, um die Durchblutungsreaktionen unbeeinflußt von Schwankungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz etc. beobachten zu können.

Da bei den häufigst gebrauchten Versuchstieren, dem Hund und der Katze ausgeprägte Anastomosennetze zwischen den Kopf- und Hirngefäßen bestehen (12, 80, 45), ist bei diesen Tieren durch Registrierung der Carotis- und zum Teil auch der Vertebralisdurchströmung keine Messung der reinen Hirndurchblutung möglich. Nur bei der Katze ist die Arteria vertebralis, unmittelbar vor ihrem Eintritt in den Schädel, praktisch frei von Gefäßabzweigungen zu Haut und Muskulatur (12, 80, 45). Aus diesem Grunde wählten wir den obersten Abschnitt der Arteria vertebralis der Katze für unsere Zirkulationsmessungen.

II. Zur Anatomie der Gefäße am und im Katzenschädel

Die Klärung der Gefäßversorgung des Gehirns der Katze verdanken wir im besonderen den Forschungen von Chungcharoen und Mitarbeitern (12), *Taeschler, Cerletti* und *Rothlin* (80), sowie *Holmes* und Mitarbeitern (45).

Chungcharoen (12) gelang es, durch Injektion einer erhärtenden Flüssigkeit in die Art. carotis communis und anschließender präparativer Freilegung folgende Gefäßverhältnisse darzustellen:

Die Art. carotis communis teilt sich in ihre beiden Endäste, die Art. carotis externa und interna auf. Die Art. carotis interna ist bei der Katze nur angedeutet vorhanden. Ihre Funktion wird von der Art. pharyngica ascendens übernommen, die ganz in ihrer Nähe, zusammen mit der Art. occipitalis, aus der Carotis externa entspringt. Die Carotis interna ließ sich in ihrem proximalen Teil nur bis zur unteren Grenze der Bulla tympanica, die Pharnygica ascendens nur bis zum Foramen lacerum darstellen. Daraus schließt *Chungcharoen*, daß die Blutmenge, die den Circulus arteriosus Willisi durch diese beiden Gefäße erreicht, sehr gering ist, im Vergleich zu der Hauptversorgung durch die Carotis externa und die Artt. vertebrales.

Nach dem Abgang der Art. lingualis entspringt aus der Carotis externa die Art. maxillaris externa und interna. Die Lingualis und Maxillaris externa dienen u. a. der peripheren Durchblutung.

Die Art. maxillaris interna teilt sich wiederholt und bildet, den Nervus maxillaris bei seinem Austritt aus dem Foramen rotundum umspinnend, ein kompliziertes Rete arteriosum externum. Dieses Netz sendet anastomosierende Gefäße durch die Fissura orbitalis und entlang dem Vorderrand des Trigeminus zum Sinus cavernosus, wo sie sich vereinigen und eine einzige efferente Arterie bilden. Diese efferente Arterie wendet sich nach vorn, verläuft entlang dem seitlichen Rand der Hypophyse und mündet, nachdem sie sich mit dem entsprechenden Gefäß der anderen Seite und einem Ast der Art. basilaris vereinigt hat, in den Circulus arteriosus Willisi ein.

Aus dem vorderen Teil des Rete arteriosum externum beiderseits geht je ein größeres Gefäß hervor, die Artt. ethmoideae internae. Diese beiden Gefäße anastomosieren etwa in der Mitte und geben einen zentralen Ast zu dem frontalen Bereich der Meningen ab und kommunizieren mit dem Rete ethmoideum sowie einem Ast der Art. cerebralis anterior.

Die Artt. ethmoideae externae entspringen ebenfalls aus dem vorderen Bereich des Rete arteriosum externum, verlaufen nach fron-

tal und bilden einen arteriellen Plexus in den frontalen und ethmoidalen Regionen.

Die Art. vertebralis zieht, der Art. subclavia entspringend, dorsal der Art. carotis communis zum Foramen transversarium des 6. Halswirbels und durch die weiteren Querfortsatzlöcher, dann über den dorsalen Atlasbogen und durch das Foramen magnum zum Gehirn.

Während ihres Verlaufes senden die Artt. vertebrales kleine segmentale Arterien aus, die mit den Spinalnerven ins Rückenmark ziehen. Im proximalen Teil fand man auch einige zur Nackenmuskulatur ziehende sehr kleine Ästchen. Vor ihrer Vereinigung zur Arteria Basilaris erhalten die Vertebralarterien zwei Endäste der Art. spinalis anterior. Der Art. basilaris entspringen die beiden Artt. cerebelli inferiores und die beiden Artt. cerebelli superiores. Die Basilaris teilt sich dann in die beiden Artt. cerebri posteriores auf und kommuniziert mit der efferenten Arterie, die sich aus den anastomosierenden Gefäßen des Rete arteriosum externum gebildet hatte. Beide bilden so den Circulus arteriouss Willisi (Abb. 1).

Diese Befunde leiteten *Chungcharoen* und Mitarbeiter zu folgendem Ergebnis: Aus dem Größenvergleich der Art. basilaris und den vielen anastomosierenden Gefäßen des Rete arteriosum externum geht hervor, daß die Blutversorgung des Gehirns der Katze weitgehend aus den letztgenannten Gefäßen erfolgt. Während die Carotiden jedoch außerdem die gesamte periphere Durchblutung am Kopf und Hals mitversorgen, führen die Artt. vertebrales ihr Blut fast ausschließlich ins Hirngewebe.

Taeschler, Cerletti und *Rothlin* (80) führten zur Darstellung des Verzweigungsgebieten des Artt. vertrebales wiederholt Angiographien bei der Katze durch und stellten fest, daß im unteren Anteil der Art. vertebralis mehrere kleine Seitenästchen zur Nackenmuskulatur ziehen. Oberhalb des zweiten Halswirbelkörpers, also kurz vor dem Eintritt ins Schädelinnere, ließ sich nur ganz vereinzelt ein kleiner Seitenast der Art. vertrebralis nachweisen.

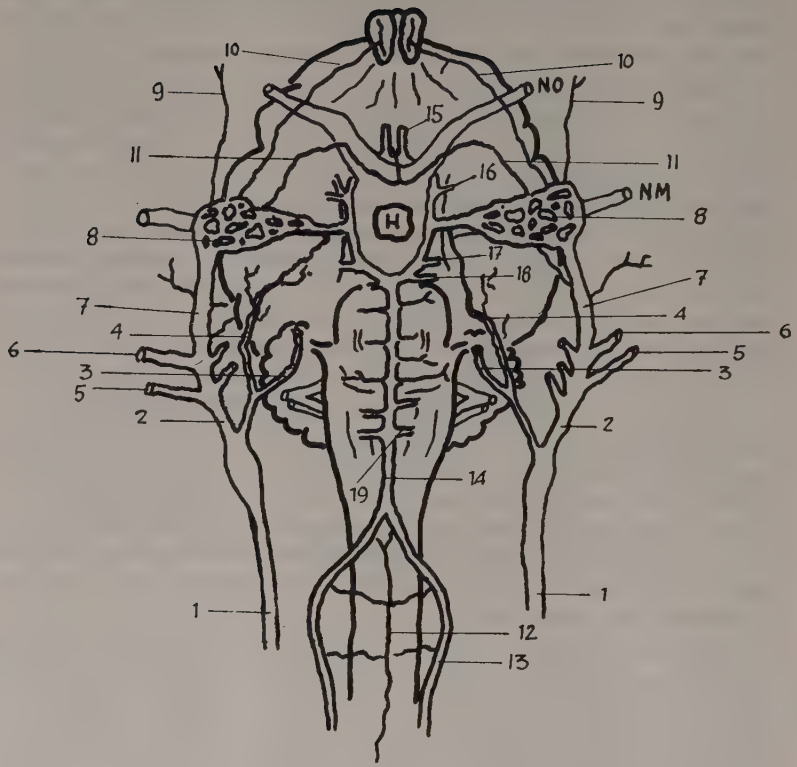

Abb. 1

(in Abänderung nach Chungcharoen und Holmes)

Erläuterungen zu Abb. 1:

1 Art. carotis communis
2 Art. carotis externa
3 Art. occipitalis
4 Art. pharyngica ascendens
5 Art. lingualis
6 Art. maxillaris externa
7 Art. maxillaris interna
8 Rete arteriosum externum
9 Art. orbitalis
10 Art. ethmoidea externa
11 Art. ethmoidea interna
12 Art. spinalis anterior
13 Art. vertebralis
14 Art. basilaris
15 Art. cerebri anterior
16 Art. cerebri medialis
17 Art. cerebri posterior
18 Art. cerebelli superior
19 Art. cerebelli inferior

H: Hypophyse
NO: Nervus opticus
NM: Nervus maxillaris

Holmes und Mitarbeiter (45) bestätigten durch ihre Versuche diese Ergebnisse. Sie gingen dabei noch einen Schritt weiter, indem sie versuchten, die von der Vertebralis und Carotis versorgten Hirngewebsregionen gegeneinander abzugrenzen.

Ihre Methodik war folgende: Nachdem sie einen Farbstoff in die Arterie, deren Versorgungsgebiet bestimmt werden sollte, injiziert hatten, wurde das Herz stillgelegt, um eine Rezirkulation zu verhindern. Dann wurden Schnitte durch bestimmte Regionen des Gehirns gelegt und diese Regionen auf die Anwesenheit von Farbstoff geprüft (Abb. 2).

Bei Injektion in die Arteria carotis wurde Farbstoff in weiten Bereichen der Großhirnrinde, einem Teil der Kleinhirnrinde, aber nicht im Bereich der Medulla gefunden. Genauere Betrachtungen der Schnitte zeigten weiter, daß die kleinen Gefäße der cerebralen Hemisphären und der thalamischen Regionen auf der jeweiligen Seite der Injektion gut gefüllt waren.

Bei Injektion in die Art. vertebralis fand sich Farbstoff im dorsolateralen Bereich des Halsrückenmarkes, in der Medulla, der Brücke und in weiten Bereichen des Kleinhirns, besonders in mehr caudalen und ventralen Regionen. Ferner ließ sich der Farbstoff der Großhirnrinde, scharf begrenzt im posterioren Teil der Hemisphären und

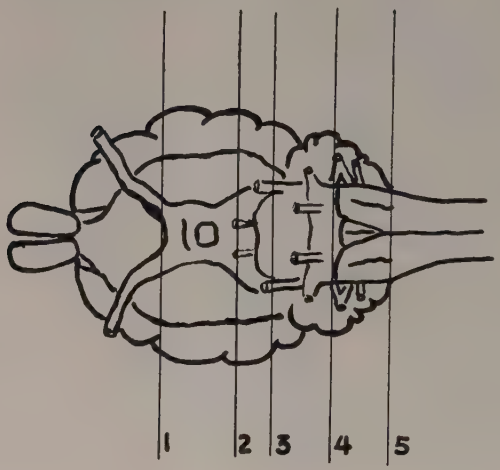

Abb. 2
(nach Holmes und Mitarbeiter)

1. Schnittebene durch das Chiasma opticum
2. Schnittebene durch die Colliculi superiores
3. Schnittebene durch die Brücke
4. Schnittebene durch die untere Grenze des Corpus trapezoideum
5. Schnittebene durch die untere Grenze der Pyramiden

entlang den Rändern des hinteren Bereichs der Fissura longitudinalis cerebri finden, etwa dem Versorgungsgebiet der Art. cerebri posterior entsprechend.

Bei gleichzeitiger Injektion verschiedener Farbstoffe in die Carotis und Vertebralis zeigte sich ein Überlappen der Versorgungsgebiete dieser beiden Arterien zwischen einer Schnittebene, die im Bereich des Chiasma opticum lag. Die Untersuchung der Gefäße ergab zum Teil eine Vermischung des Carotis- und Vertebralisblutes im oberen Ende der Art. basilaris und dem hinteren Teil des Circulus arteriosus Willisi.

Nach all diesen Untersuchungen am Hirngefäßsystem der Katze läßt sich folgendes feststellen: Die Blutversorgung des Gehirns obliegt zwar überwiegend den aus der Carotis externa entspringenden Arterien. Die Vertebralis ist jedoch die einzige Arterie, die ausschließlich Gehirnsubstanz versorgt und nur in ihrem kopffernen unteren Teil einige Seitenäste zur Peripherie abgibt. Daher ist die Art. vertebralis unmittelbar vor ihrem Eintritt in den Schädel für Messungen cerebraler Durchblutungsreaktionen besonders gut geeignet.

III. Untersuchungsmethoden im Tierexperiment

Die verschiedensten Methoden wurden in den vergangenen Jahren von zahlreichen Autoren angewandt, um Untersuchungen am cerebralen Kreislauf durchzuführen. Einige seien hier kurz erwähnt:

a) Schädeltrepanation.

Es war naheliegend, durch eine umschriebene Entfernung der Schädelkalotte die Hirnrindengefäße direkt zu beobachten (22, 23, 54). Genaue Aussagen über Änderungen der Gehirndurchblutungsgröße konnten natürlich mit dieser, von *Ravina* 1811 erstmals beschriebenen Methode, nicht gemacht werden.

b) Beobachtung der Netzhautgefäße.

Die Überlegung, daß die Art. ophthalmica ein Seitenast der Art. carotis interna sei, die ja Gehirngewebe versorgt, führte zur Beobachtung der Netzhautgefäße des Menschen (47). Nach Auffassung *Schneiders* (73) sind jedoch die Netzhautgefäße in ihrem Verhalten den peripheren Kopfgefäßen ähnlicher als den Hirngefäßen.

c) Messungen mit Stromuhren.

Die Messung der Durchblutung in den zum Gehirn führenden Arterien bei Hund und Katze mit Stromuhren führten zu stark widersprechenden Ergebnissen (74, 49, 17). Dies liegt wohl u. a. an den weitverbreiteten Anastomosennetzen der Carotis und Vertebralis zu peripheren Stromgebieten. Genaue Angaben über das Verhalten reiner Gehirndurchblutung konnten so nicht gewonnen werden.

d) Stickoxydulmethode.

Die zur Messung der Gehirndurchblutung am Menschen von *Kety* und *Schmidt* (50) entwickelte Stickoxydulmethode ist für das Tierexperiment nicht sehr geeignet. Erstens gibt sie nur Aufschluß über die cerebrale Zirkulationsgröße während 10 Minuten, so daß kürzer dauernde Durchblutungsschwankungen nicht erfaßt werden können. Zweitens sind die Bedingungen für eine einwandfreie Anwendung der Methode (35, 50, 5) bei Hund und Katze nicht gegeben, da diese Tiere nicht über einen Bulbus venae jugularis verfügen, der das durchmischte Hirnvenenblut, frei von extracerebralen Beimengungen, enthält. Dabei können keine zuverlässigen Resultate erwartet werden.

e) Messungen mit Thermosonden.

Die durch das strömende Blut in Abhängigkeit von der Durchblutungsgeschwindigkeit eintretenden Temperaturänderungen aufgeheizter Körper wurden durch *Gibbs* (32) zur Entwicklung von Thermosonden genutzt. Diese modifizierte später *Ludwigs* (57) dahingehend, daß er statt Thermoelementen sehr empfindliche Widerstandsthermometer verwandte. Die Sonden können in verschiedene Bereiche des Gehirns eingestochen werden. Doch auch diese schöne Methode hat ihre Nachteile:

1. Es können keine quantitativen Aussagen über die Durchblutung gemacht werden.
2. Es kann nur das Durchblutungsverhalten eines sehr kleinen Hirnbereichs erfaßt werden.
3. Kleinste Veränderungen in der Sondenlage während der Messung täuschen Durchblutungsschwankungen vor.
4. Geringste durch das Einstechen der Sonden verursachte Verletzungen im Gewebe können zu falschen Ergebnissen führen.

f) Messung der Arteria-vertebralis-Durchblutung der Katze mit dem automatisch registrierenden Bubble-Flow-Meter.

Wie oben erwähnt, ist mit Studien an der Arteria carotis interna bei Hund und Katze und zum Teil auch an der Arteria vertebralis beim Hund keine Prüfung reiner Hirngefäßreaktionen möglich, da ausgeprägte Anastomosen der Arteria carotis und der Arteria vertebralis zu extracerebralen Regionen bestehen. Das ist u. a. die Ursache für die vielen Widersprüche in der Literatur. Nach den vorne zitierten Untersuchungen von *Chungcharoen* (12), *Taeschler* et al (80) sowie *Holmes* (45) et al ist hingegen die Arteria vertebralis der Katze kurz vor ihrem Eintritt ins Schädelinnere für Hirndurchblutungsmessungen geeignet, da dieses Gefäß fast ausschließlich Hirngewebe versorgt.

IV. Methodik der Untersuchungsmessung an der Art. vertebralis der Katze

Aus den oben dargestellten Gründen haben wir unsere Untersuchungen an dem obersten Gefäßabschnitt der Art. vertebralis durchgeführt. Dazu verwendeten wir ein automatisch registrierendes Bubble-Flow-Meter.

Das von *Dumke* und *C. F. Schmidt* (18) beschriebene Prinzip wurde von *Braun, Althoff* und *Taugner* (9) zu einer automatisch registrierenden Apparatur modifiziert.

Die Skizzen auf Seite 16 (Abb. 3) geben schematisch die Arbeitsweise des Gerätes wieder.

Es wird zunächst eine Luftblase B 1 bei dem Ventil V in ein Glasröhrchen eingebracht, das in den zu messenden arteriellen Kreislauf eingeschaltet ist. Die Luftblase wandert mit dem Blut und passiert die Lichtquelle L vor der Photozelle P. Durch das optisch dünnere Medium der Luft treffen im Augenblick der Passage die Lichtstrahlen auf die Photozelle und lösen dort einen Stromimpuls aus, der über ein Verstärkersystem bewirkt, daß

1. über das Ventil V wieder ein neues Luftbläschen B 2 in den Blutstrom eingebracht wird und
2. der Registrierarm eines Jaquet'schen Ordinatenschreibers, der kontinuierlich mit konstanter Geschwindigkeit auf einem Russkymographion senkrecht steigt, auf den Nullpunkt zurückfällt.

Je größer die Durchblutungsgeschwindigkeit ist, desto schneller wird auch das Luftbläschen zur Photozelle gelangen und die Ein-

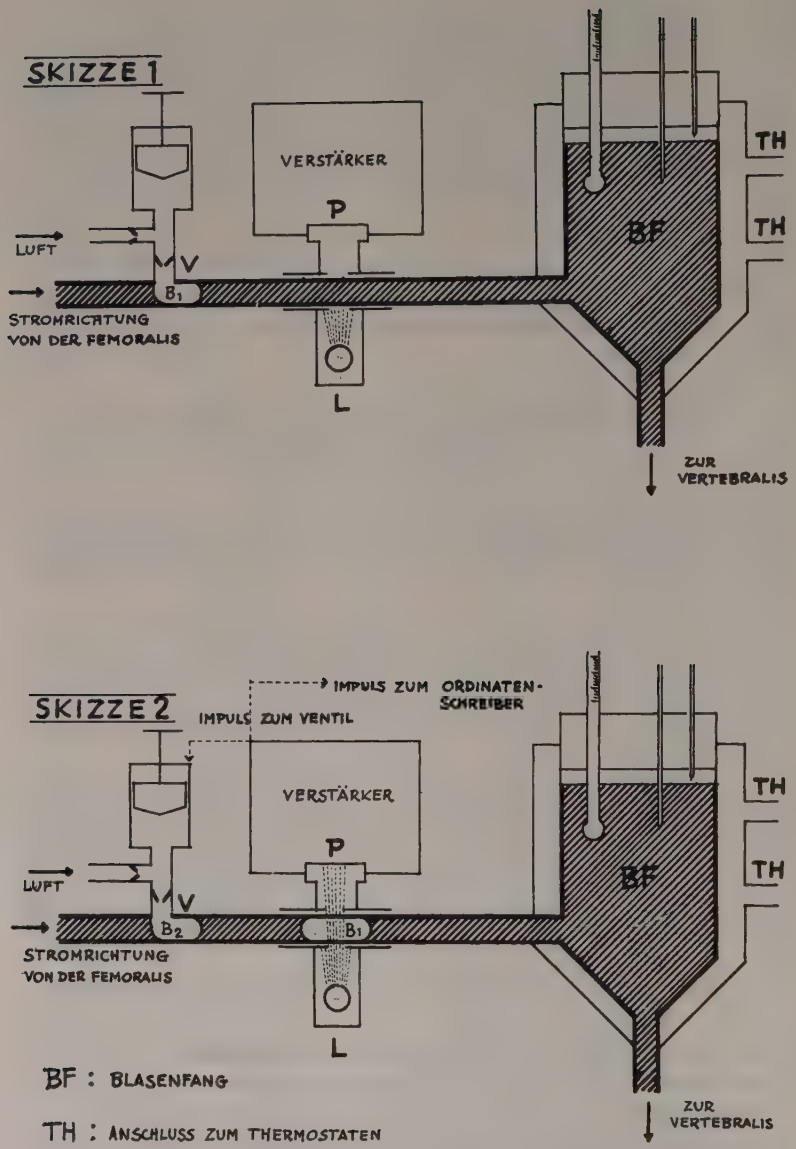
SKIZZE 1
VERSTÄRKER
P
LUFT
V
B1
STROMRICHTUNG
VON DER FEMORALIS
L
BF
TH
TH
ZUR
VERTEBRALIS
SKIZZE 2
IMPULS ZUM ORDINATEN-
SCHREIBER
IMPULS ZUM VENTIL
VERSTÄRKER
P
LUFT
V
B2
B1
STROMRICHTUNG
VON DER FEMORALIS
L
BF
TH
TH
BF : BLASENFANG
TH : ANSCHLUSS ZUM THERMOSTATEN
ZUR
VERTEBRALIS

Abb. 3

bringung eines neuen Bläschens bewirken. Die Folge davon ist weiterhin, daß der Registrierarm des Ordinatenschreibers rascher herabfällt und damit immer kürzere Ordinaten aufzeichnet. Niedere Ordinaten bedeuten daher also rasche Durchblutung, während hohe Ordinaten der Ausdruck einer langsamen Durchströmung sind.

Eine Luftembolie wird dadurch unmöglich gemacht, daß die Blasen nach Passage der Photozelle in einem Behälter BF aufgefangen werden, der zu Beginn des Versuches mit physiologischer Kochsalzlösung angefüllt wird. Der Behälter ist doppelwandig. In dem Zwischenraum zirkuliert Wasser, das von einem Thermostaten konstant auf 38 Grad Celsius gehalten wird. Damit wird einer Abkühlung des Blutes im Leitungssystem vorgebeugt.

Am Ende des Versuches kann in gleicher Anordnung blutig geeicht werden.

Versuchsanordnung.

Zwei Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Katzen von 1,5 bis 4 kg Gewicht eine intramuskuläre Injektion von Urethan-Chloralose (Urethan 300 mg/kg und 30 mg/kg Chloralose) zur Narkotisierung.

Die Versuchstiere wurden in Seitenlage auf dem Operationstisch befestigt, die hinteren Extremitäten gespreizt.

Nach der Abpräparation eines Bezirkes von Fell und Haut am rechten Hinterbein und Freilegung der Art. femoralis, diente dieses Gefäß zur blutigen Registrierung des arteriellen Blutdruckes mittels Hg-Manometer. An der gleichen Extremität wurde in die Vena saphena eine Kanüle für die intravenösen Injektionen eingebunden.

Anschließend erfolgte die Präparation der linken Art. femoralis, die als blutzuführendes Gefäß über das Meßsystem zur Art. vertebralis diente.

Das Freilegen der sehr kleinen und tiefliegenden Vertebralarterie geschah auf folgende Weise:

Bei dem in Seitenlage und leichter Skoliose befestigten Hals des Versuchstieres orientierten wir uns zunächst über die ungefähre Lage der Arterie durch Palpation des Processus costotransversarius atlantis und entfernten hier ein Stück Fell.

Die nun sichtbare oberflächliche Schicht der Halsmuskulatur wurde dann sorgfältig mobilisiert und mit einem glühenden Skalpell

durchtrennt. Auch die darunter liegenden Muskelschichten ließen sich in gleicher Weise durchtrennen, so daß dann darunter das Gebiet zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel freilag.

In diesem Stadium der Präparation ließ sich nun die Art. vertebralis als feiner roter Faden erkennen, von der Vena vertebralis begleitet. Beide Gefäße liegen stets eng beisammen in einer gemeinsamen bindegewebigen Gefäßscheide.

Die Freilegung der Art. vertebralis bereitete stets größte Schwierigkeiten, da die begleitende Vene wegen ihrer geringen Gefäßstärke sehr leicht einreißt. Eine Blutstillung war dann in den seltensten Fällen möglich, so daß der Versuch abgebrochen werden mußte.

War es gelungen, die Arteria vertebralis in einer Ausdehnung von 5–8 mm freizupräparieren, dann wurde unmittelbar nach ihrem Austritt aus dem Processus costotransversarius vertebrae cervicalis II eine Ligatur angelegt und in den zum Gehirn führenden Gefäßabschnitt eine Kanüle (Größe 1–2) eingebunden. Diese war mit einem Polyäthylenschlauch verbunden, der den Blutstrom von der Art. femoralis via das Bubble-flow-Meter aufnahm und zur Art. vertebralis weiterleitete. In das kraniale Ende des Polyäthylenschlauches konnten die intraarteriellen Injektionen appliziert werden.

Zur Untersuchung der peripheren Durchblutung diente die bei der Katze überwiegend Haut und Muskulatur versorgende Art. carotis, oder die Art. femoralis. In diesen Fällen wurde jeweils das Bubble-flow-Meter mit Hilfe einer Polyäthylenschlauchschleife in die Durchströmung der Art. carotis oder der Art. femoralis eingeschaltet.

Die Atmung der Versuchstiere erfolgte in den meisten Experimenten spontan oder durch Beatmung mit einer Pumpe mit Trachealkanüle.

Einer Abkühlung der Versuchstiere bei den oft lange dauernden Versuchen wurde durch Glühbirnen unter dem Operationstisch vorgebeugt.

Zur Gerinnungsverhütung dienten Liquemin und Thrombocid.

V. Ergebnisse

A. Padutin

a) Periphere Durchblutung (30 Messungen):

Nach intravenösen Injektionen von 0,5–1,0 BE/kg kam es fast stets trotz eines Blutdruckabfalls von 5–10 mm Hg zu deutlichen und 2–4 Minuten anhaltenden Mehrdurchblutungen von 5–10 % im Bereich der Arteria carotis und auch der Art. femoralis. Wurde die Dosierung gesteigert, so fiel der Blutdruck stärker ab und bewirkte damit eine flüchtige druckpassive Minderdurchblutung mit folgendem Übergang zum Ausgangsniveau (Abb. 4).

Auf intraarterielle Injektionen von 0,01–0,05 BE/kg reagierte die periphere Strombahn ausschließlich mit einer Gefäßdilatation, so daß die Durchströmung über 1–4 Minuten um 50–70 % gesteigert wurde. In diesen Fällen blieb der Blutdruck konstant (Abb. 4).

b) Cerebrale Durchblutung (40 Messungen):

Mit intravenösen Padutininjektionen von 0,1–0,5 BE/kg konnten wir in etwa 40 % der Fälle eine 30–60 Sekunden anhaltende geringe Durchblutungszunahme (5–10 %) im Stromgebiet der Art. vertebralis beobachten. Diese Mehrdurchblutung trat stets nach einem akut einsetzenden Abfall von Blutdruck und Durchblutung auf und ging mit dem Wiederanstieg des Druckes unter erheblicher Beschleunigung der Herzfrequenz (um 30–40 Schläge/Min.) einher (Abb. 5). Die bei höheren Dosierungen auftretende stärkere Blutdrucksenkung bewirkte eine Durchblutungsabnahme. Führten wir statt der Einzelinjektionen intravenöse Dauerinfusionen von 0,1 BE/kg min durch, woraufhin eine anhaltende Erniedrigung des Systemdrucks um 15–25 mm Hg resultierte, so nahm die Hirndurchblutung stets um 10–20 % druckpassiv ab, um sich erst nach Beendigung der Infusion mit dem wiederansteigenden Druck zu normalisieren (Abb. 6). Für die Durchblutungszunahme nach der intravenösen Stoßinjektion schien somit die Tachycardie und der Wiederanstieg des Blutdrucks Voraussetzung zu sein.

Auf intraarterielle Injektionen von 0,01–0,02 BE/kg setzte bei konstantem Blutdruck stets eine 1–3 Minuten anhaltende Mehrdurchblutung ein, die im Mittel 30 % betrug. Wurde die Dosis weiter erhöht, so trat auch bei dieser Applikationsform Blutdruckabfall und Minderdurchblutung ein.

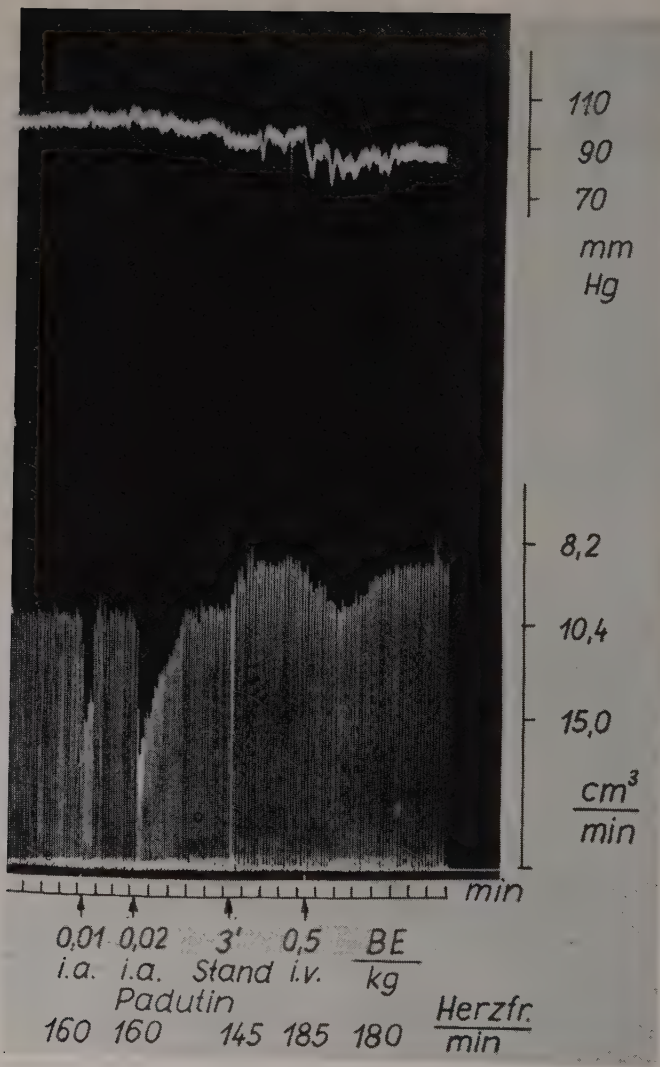

Abb. 4

Der Einfluß intraarterieller und intravenöser Padutininjektionen auf die Durchströmung der Art. femoralis (periphere Durchblutung).

B. Inaktiviertes Kallikrein

a) Periphere Durchblutung (25 Messungen):

Nach intravenösen Injektionen von 5–10 BE/kg registrierten wir im Strombereich der besonders viel Haut versorgenden Art. carotis und auch der Art. femoralis trotz Drucksenkung von 10–15 mm Hg fast stets eine 2–4 Minuten andauernde Mehrdurchblutung von 10–15 %. Bei höherer Dosierung bewirkte die dann stärkere Blutdruckerniedrigung eine Verminderung des Stromvolumens (Abb. 7).

Auf intraarterielle Injektionen von 0,1–0,3 BE/kg reagierte die Durchströmung stets mit einer Steigerung von 20–30 % über 1–2 Minuten bei konstantem Druckverhalten (Abb. 8).

b) Cerebrale Durchblutung (32 Messungen):

Mit inaktiviertem Kallikrein ergaben sich etwa die gleichen Befunde wie mit Padutin, wenn wir etwa zehnfach höher dosierten. Da das inaktivierte Kallikrein erst im Blutkreislauf in die aktive Form übergeht, führten die Injektionen meistens zu keinem so akut einsetzenden Blutdruckabfall wie beim Padutin, die Blutdrucksenkung hielt dafür meist länger an (Abb. 9).

Bei intravenösen Injektionen von 10–20 BE/kg kam es zunächst zu einer leichten druckpassiven Minderdurchblutung, der oft eine 30–60 Sekunden anhaltende geringe Mehrdurchblutung bei deutlicher Tachycardie folgte. Dann jedoch ging das Durchblutungsniveau meist als Folge einer anhaltenden Druckerniedrigung unter den Ausgangswert zurück.

Mit intraarteriellen Injektionen von 0,1–0,2 BE/kg hingegen ließ sich auch mit dem inaktivierten Kallikrein eine 1–2 Minuten anhaltende Steigerung der Hirndurchblutung um 20–30 % erzielen.

C. Ronicol (β-Pyridylcarbinol)

a) Periphere Durchblutung (45 Messungen):

Nach intravenösen Injektionen von 10–30 mg/kg reagierten die Gefäße im Bereich der Art. carotis und der Art. femoralis, die überwiegend Haut und Muskulatur versorgen, fast stets mit einer schwachen und flüchtigen Erweiterung (1–2 Minuten) die eine Mehrdurchblutung im Mittel um 10 % verursachte (Abb. 9). Auch bei Er-

höhung der Dosierung ließ sich kein wesentlich stärkerer Effekt erzielen. Der Blutdruck blieb konstant oder sank geringfügig ab.

Intraarterielle Injektionen hingegen führten auch beim Ronicol zu einer Zunahme des Stromvolumens um 50–70 % über 2–4 Minuten (Abb. 9).

b) Cerebrale Durchblutung (57 Messungen):

Nach intravenösen Injektionen konnte selbst mit Dosen von 20–50 mg/kg, also mit bis zu etwa fünfzigfach höherer Dosierung als beim Menschen üblich, niemals eine cerebrale Mehrdurchblutung aufgezeigt werden. Auch der Blutdruck reagierte bei dieser hohen Dosierung nur mit einer geringfügigen Verminderung (Abb. 10).

Wurde das Ronicol hingegen intraarteriell in einer Dosis von 2–5 mg/kg, also direkt in die Art. vertebralis injiziert, so wurde stets eine Mehrdurchblutung gemessen, die 20–50 % betrug und etaw 1–3 Minuten anhielt. Dabei blieb der Blutdruck konstant. Eine weitere Erhöhung der Dosierung zeitigte keine wesentlich anderen Ergebnisse (Abb. 10).

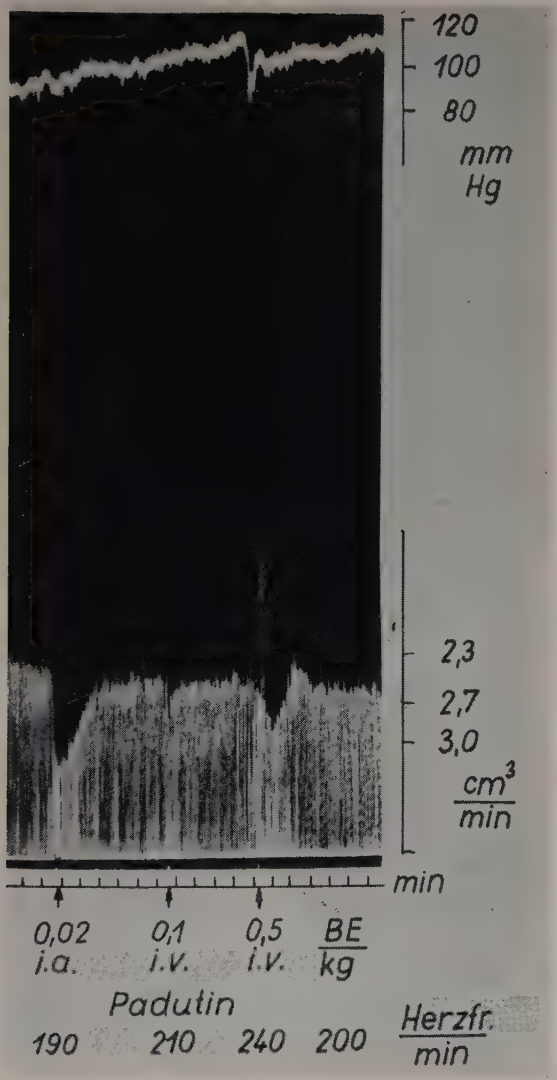

Abb. 5

Der Einfluß intravenöser und intraarterieller Injektionen von Padutin auf die Durchströmung der Art. vertebralis (cerebrale Durchblutung).

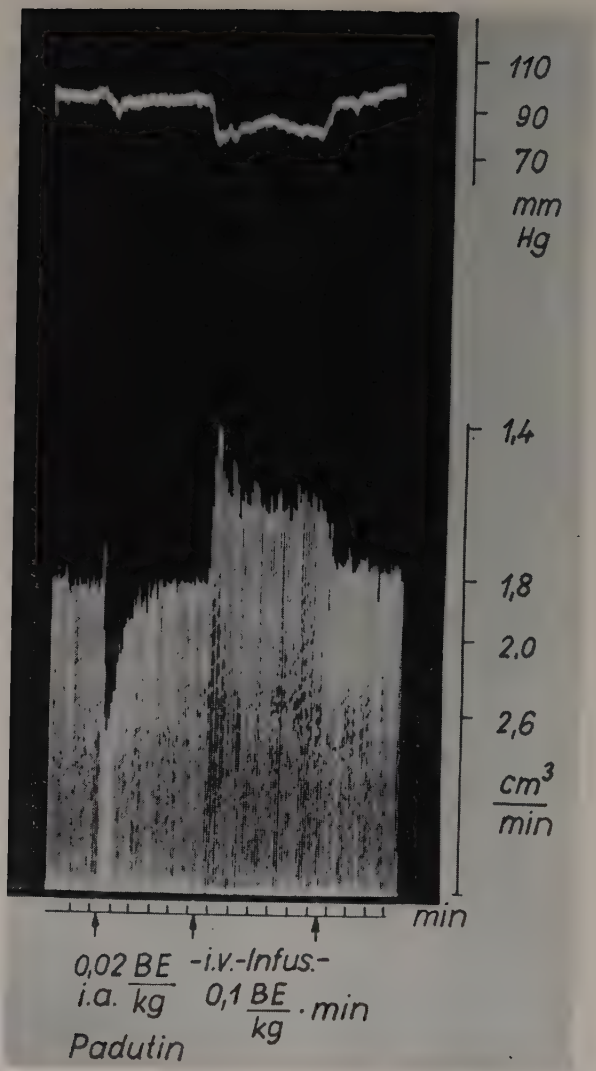

Abb. 6

Der Einfluß einer intravenösen Infusion von Padutin auf den cerebrale Durchblutung.

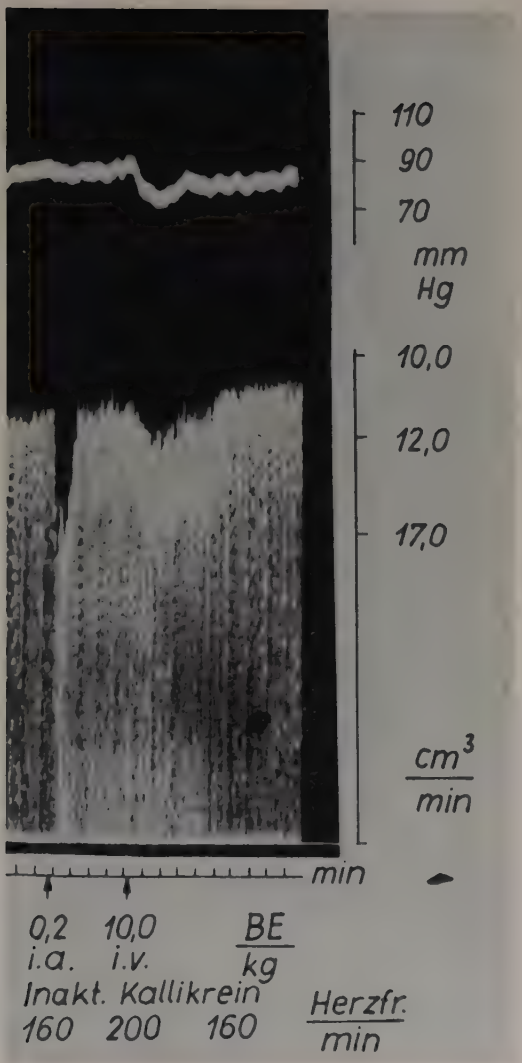

Abb. 7

Der Einfluß intraarterieller und intravenöser Injektionen von inaktiviertem Kallikrein auf die Durchströmung der Art. carotis communis (periphere Durchblutung).

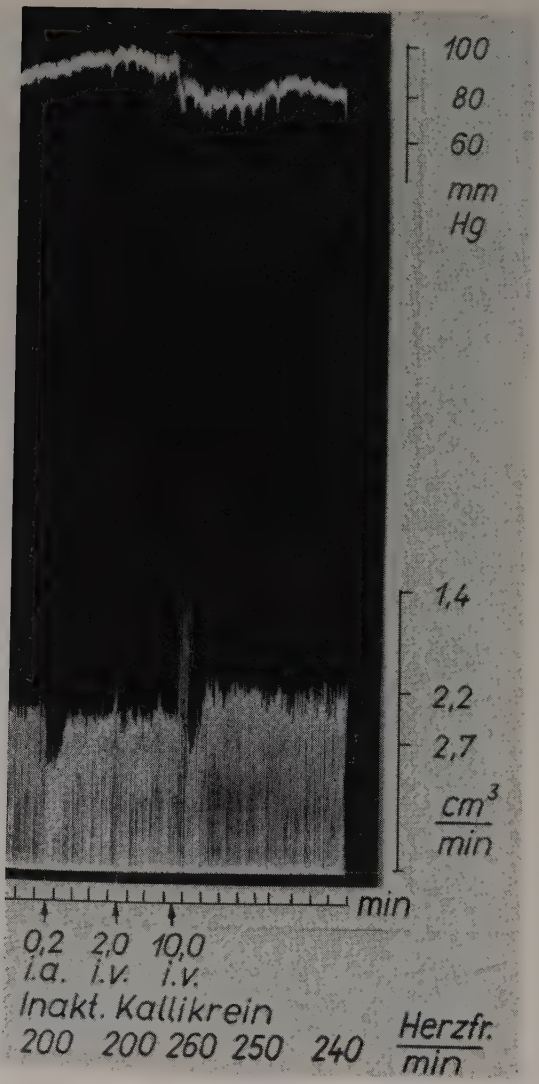

Abb. 8

Der Einfluß intraarterieller und intravenöser Injektionen von inaktiviertem Kallikrein auf die Durchströmung der Art. vertebrälis (cerebrale Durchblutung).

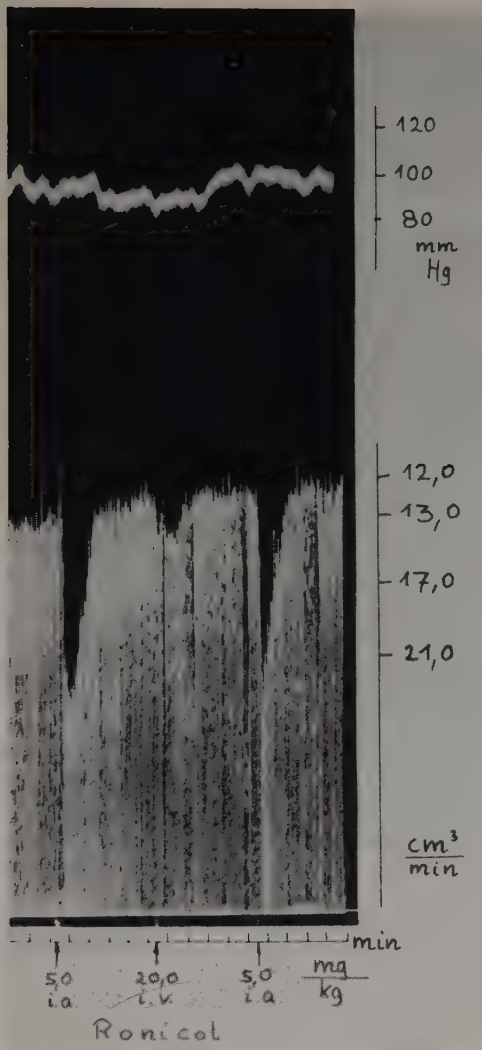

Abb. 9

Der Einfluß intravenöser und intraarterieller Injektionen von Ronicol auf die Durchströmung der Art. carotis communis (periphere Durchblutung).

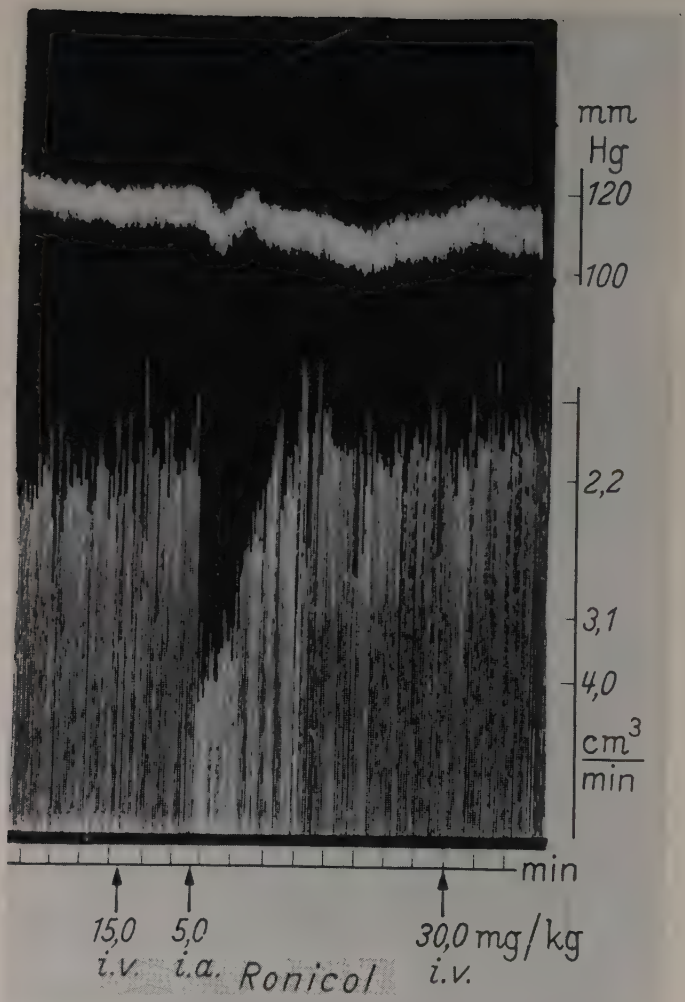

Abb. 10

Der Einfluß intravenöser und intraarterieller Injektionen von Ronicol auf die Durchströmung der Art. vertebralis (cerebrale Durchblutung).

VI. Besprechung der Ergebnisse

A. Padutin

E. K. Frey und *H. Kraut* (25, 26) entdeckten 1925 bei experimentellen Studien über die reflektorische Anurie einen kreislaufaktiven Stoff, den sie zunächst als Urohypotensin, später als Kallikrein bezeichneten.

Dieses Kallikrein liegt heute als Therapeuticum in zwei verschiedenen Formen vor. Einmal in der aktiven Form als Padutin und zum anderen als inaktiviertes Kallikrein, wobei das Kallikrein an einen aus tierischen Drüsen gewonnenen Inaktivator gebunden ist. *Frey* und Mitarbeiter konnten zeigen, daß das Kallikrein immer in der inaktivierten Form im Organismus kreist und bei geringsten pH-Verschiebungen in die aktive Form übergeht. Als Quellgebiet des Kallikreins fanden *Frey* und Mitarbeiter das Pankreas, von wo es innersekretorisch in die Blutbahn und auch exkretorisch in den Darm bzw. in das Duodenum gelangt. Auch die Mundspeicheldrüse sei vermutlich eine Bildungsstätte des Kallikreins. Da es nach Ansicht von *Frey* auf dem Blutweg regulierend in wichtige Körperfunktionen eingreife, bezeichnete man es als ein Hormon der Bauchspeicheldrüse.

Chemisch ist das Kallikrein noch nicht völlig analysiert. Es handelt sich um eine hochmolekulare, thermolabile, gegen UV-Licht empfindliche Substanz amphoterer Natur. Die Löslichkeit in Wasser und 50%igem Alkohol, seine Unlöslichkeit in konzentriertem Alkohol und mehreren anderen organischen Lösungsmitteln und die Fällbarkeit in Sulfosalicylsäure sprechen dafür, daß das Kallikrein den Proteinen nahesteht.

Nach der Kombination von chemischen und pharmakologischen Untersuchungsmethoden ergab sich, daß im Kallikrein eine freie Aminogruppe, eine phenolische Hydroxyl- oder eine Carboxylgruppe und ein Phenol- oder Imidazolrest vorhanden sein muß.

Rein pahrmakologisch vermutet Frey, daß das aktiv gewordene Kallikrein seine physiologische Wirkung teilweise durch Vermittlung eines Stoffes ausübt, dessen Bildung aus einer unwirksamen Vorstufe durch das Kallikrein verursacht wird. Dieser Stoff, den man Kallidin nannte, sei ein Peptid, das aus einem Eiweißkörper des Serums, Kallidinogen genannt, in einer Fermentreaktion, die durch Kallikrein ausgelöst wird, hervorgeht. Dieses Kallidin habe auf den Kreislauf die gleiche Wirkung wie das Kallikrein, nur sei

seine Wirkung kürzer anhaltend. Das Kallidin werde durch eine Peptidase zerstört und sei nicht reversibel inaktivierbar, wie das vom Kallikrein bekannt ist. Da der Vorrat an Kallidinogen im Serum nicht unerschöpflich sei, sei dies also ein begrenzender Faktor der Kallikreinwirkung. Die geringen Kreislaufeffekte des Kallikreins bei verschiedenen Versuchstieren, wie sie *Frey* u. a. nachwiesen, könnte man so mit einem zu geringen Vorrat an Kallidinogen erklären.

Kallikrein gehört mit Histamin, Adenylsäure, Adenosintriphosphorsäure und Acetylcholin in die Gruppe der blutdrucksenkenden kreislaufaktiven Stoffe. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Kallikrein direkt an der Kapillarwand angreift und nicht über einen neurogenen Weg seine Wirkung ausübt.

Die nach intravenösen Padutininjektionen auftretende Senkung des arteriellen Blutdruckes erklären *Frey* und Mitarbeiter mit der starken Erweiterung hauptsächlich der Arteriolen und Kapillaren im Bereich der Haut und Muskulatur, also mit der Herabsetzung des peripheren Widerstandes. Die von Frey durchgeführten Untersuchungen am Hund ergaben nach intravenösen Applikation von 5–10 BE je Versuchstier eine Erniedrigung des arteriellen Druckes bis zu 50 % des Ausgangswertes. An Katzen in Urethannarkose beobachtete *Felix* (21) regelmäßig Blutdrucksenkungen von 10–65 % der Ausgangshöhe, die nach etwa 1–6 Minuten abgeklungen waren. *Golenhofen, Hensel* und *Papenberg* (34) beobachteten am Menschen ein Absinken des Blutdruckes um 15 % der Ausgangshöhe. Die stets eintretende Erhöhung der Pulsfrequenz bei größeren Padutindosen (beim Hund bei 3 BE Zunahme um 6 %, bei 5 BE um 12 % des Ausgangswertes, nach Frey) erklärt *Frey* auf folgende Weise: Mit der Erweiterung des peripheren Stromnetzes und der Entspeicherung der Blutdepots nehme der venöse Rückstrom zum Herzen zu. Dadurch werde das Herzblutvolumen in der Diastole größer und damit das Schlagvolumen. Reiche die Erhöhung des Schlagvolumens nicht aus, um den Rückstrom zu bewältigen, so nehme durch den Reiz der vermehrten Füllung der herznahen Hohlvenen die Pulsfrequenz zu.

Die gefäßdilatierende Wirkung wurde seit der Entdeckung des Kallikreins immer wieder beobachtet. So fanden *E. K. Frey* und *H. Kraut* (25) im Tierexperiment nach intravenöser Injektion vermehrte Blutfülle im Bereich der Haut, der Muskulatur, der Lunge und des Gehirns, dagegen eher eine Blässe im Splanchnikusgebiet. Am Menschen konnten die Autoren nach intravenösen Injektionen von 2 BE eine Zunahme der Hautdurchblutung und eine deutliche Erhöhung der Gewebstemperatur nachweisen. Eine vermehrte Durch-

blutung von Haut und Muskulatur des Hundes konnte auch durch onkometrische Schreibung des Extremitätenvolumens und durch Arteriographie dargestellt werden. *Frey* und *Hartenbach* (27) beschrieben ferner eine Zunahme der Blutfülle innerer Organe von Kaninchen und Meerschweinchen, die über eine längere Zeit mit dem Depot-Präparat des Padutins gespritzt waren. Mikroskopisch war mit der Benzidinfärbungsmethode eine vermehrte Blutfülle in den inneren und innersekretorischen Organen und dem Zentralnervensystem nachzuweisen. *Golenhofen, Hensel* und *Papenberg* (34) registrierten nach intravenösen Stoßinjektionen von 5–10 E Padutin am Menschen eine deutliche Mehrdurchblutung der Extremitätsmuskulatur, die nach etwa 1–2 Minuten wieder zum Ausgangswert zurückkehrte. Eine Mehrdurchblutung der Haut konnte nur in wenigen Fällen beobachtet werden, in einigen Fällen fand sich sogar eine Minderdurchblutung. Interessanterweise beobachteten die Verfasser aber im Bereich des Gesichtes nach intravenösen Padutingaben eine sehr deutliche Mehrdurchblutung der Haut, die bis zu 150% des Ruhewertes erreichte. Mit intravenösen Dauerinfusionen jedoch (10 E pro Minute über 12 Minuten) gelang es nicht, eine Durchblutungsänderung zu registrieren.

In Versuchen mit der Venenstauungs-Plethysmographie stellte *Hess* (43) sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der unteren Extremität nach i.m. und i.v. Padutininjektionen von 40 E keine Änderung der Durchblutung fest. Der Verfasser warnt daher vor der intravenösen Anwendung, da unter der Allgemeinwirkung des gefäßerweiternden Präparates in vielen Fällen die gesunden Gefäßgebiete ihren Strömungswiderstand stärker erniedrigen als die kranken Abschnitte. Auf Kosten der kranken Extremitäten ströme das Blut so, unnötigerweise vermehrt, in gesunde Gefäßbereiche ein. Bei intraarteriellen Injektionen von Padutin komme es jedoch stets zu einer Durchblutungszunahme, die allerdings meist nur während der Injektion anhalte und wenige Minuten später zum Ausgangswert zurückgehe.

Auch therapeutisch wurde das Padutin angewandt. So berichtete *Hartenbach* (38, 39) über gute Erfolge bei der Behandlung des Sudeck'schen Syndroms, wobei er dem Padutin einen sympathiekolytischen und die Durchblutung fördernden Effekt zuschreibt. Auch *Burckhart* und *Faesl* (10) teilten gute Erfolge beim Sudeck'schen Syndrom mit. *Frey, Hartenbach* und *Schulz* (24) beobachteten nach i.m. Padutininjektionen eine beschleunigte Kallusbildung bei Frakturen, eine deutliche Besserung bei Arteriosklerosen und zufriedenstellende Ergebnisse bei Frühfällen der Endangitis obliterans, sofern

das Kollateralsystem noch über eine gewisse Elastizität verfügte. Bei peripheren Durchblutungsstörungen zeigten sich bei *Päßler* (63) nach intraarteriellen Padutininjektionen gute Erfolge.

Über den Einfluß des Padutins auf die Gehirndurchblutung oder über Behandlungen cerebraler Durchblutungsstörungen mit Padutin liegen bisher nur wenige Arbeiten vor.

So fanden *Frey, Kraut* und *Werle* (26) an Hunden nach Padutingaben bei onkometrischer Volumenschreibung eine Zunahme der Blutfülle im Gehirn. Diese erfolgte gleichzeitig mit dem Absinken des mittleren Blutdruckes in der Carotis, woraus die Autoren schließen, daß es sich um eine direkte Beeinflussung der Gefäße handelte. Messungen des Blutstromes in der Art. carotis interna des Hundes mit der Rein'schen Stromuhr ergaben ebenfalls Durchblutungssteigerungen.

Im Gegensatz dazu fand *Felix* (21) bei direkten Messungen an der Carotis der Katze nach Kallikreininjektionen nur geringe Durchblutungsveränderungen, was sowohl *Felix* als auch *Frey* zu der Vermutung Veranlassung gab, das Katzenhirn reagiere auf Kallikrein weniger stark als das Gehirn von Menschen und Hunden.

Am Menschen liegen nur von *Gottstein* (35) Gehirndurchblutungsmessungen (mit der Stickoxydulmethode) (50, 5, 6) bei intravenöser Infusion von 2 E Padutin pro Minute vor. Es ließ sich dabei keine Beeinflussung der Gehirndurchblutung feststellen, die sich nur im Bereich der normalen Schwankungen änderte.

Diskussion der eigenen Ergebnisse mit Padutin

Abgesehen von den Arbeiten von *Frey* (26) und *Felix* (21) liegen keine tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Padutins auf den cerebralen Kreislauf vor. Aber auch diesen beiden Arbeitsgruppen standen damals noch keine geeigneten Apparaturen und Versuchsanordnungen zur Messung cerebraler Zirkulationsgrößen zur Verfügung. *Frey* sah zwar mit Hilfe der Benzidinfärbungsmethode und auch volumetrisch eine Zunahme der Blutfüllung im Gehirn der Versuchstiere nach großer Padutininjektion, doch kann aus diesen Befunden einerseits keine sichere Trennung von arterieller und venöser Hyperämie vorgenommen werden. Andererseits aber reicht auch eine etwaige Kalibervergrößerung arterieller Gefäße nicht für die Annahme einer aktiven Gefäßdilatation aus, da vermöge der Eigenregulation der Gehirngefäße bei jeder Blutdrucksenkung kompensatorisch die Strombahn weitergestellt wird (59, 35). In den Ver-

suchen von *Frey* und Mitarbeitern wurden jedoch stets solche Padutindosierungen gewählt, die eine erhebliche Drucksenkung zur Folge hatten.

Auch die Durchblutungsmessungen an der Art. carotis interna des Hundes (*Frey* u. a.) bzw. an der Art. carotis der Katze (*Felix*) können auf Grund unserer heutigen Kenntnisse von der Gefäßanatomie (vgl. Kapitel II) keine Hinweise auf cerebrale Zirkulationsgrößen geben, da die beiden Gefäße ihr Blut nicht nur ins Gehirn leiten, sondern über weitverzweigte Anastomosen auch in die Haut und Muskulatur von Kopf und Hals der beiden Versuchstiere.

In den von uns durchgeführten Untersuchungen an peripheren und cerebralen Stromgebieten der Katze fanden wir nach Padutininjektionen deutliche Reaktionsunterschiede.

Während es im Bereich der Art. carotis und der Art. femoralis nicht nur nach intraarterieller, sondern auch nach intravenöser Applikation trotz Blutdruckabfalls zu einer deutlichen flüchtigen Mehrdurchblutung kam, konnten wir am Hirnkreislauf nur nach Injektion direkt in die Art. vertebralis eine signifikante Steigerung der Zirkulationsgröße erzielen. Nach intravenösen Padutinstoßinjektionen trat nur in etwa 40 % der Fälle eine flüchtige, geringe Durchblutungszunahme auf, die stets nach dem primären Blutdruckabfall mit dem Wiederanstieg des Druckes und unter erheblicher Tachycardie einherging. Dies läßt vermuten, daß die sehr flüchtige Steigerung der Durchströmung auf einer akuten Vermehrung des Herzminutenvolumens beruhte und nicht einer vom Pharmakon verursachten Vasodilatation zuzuschreiben war. Dafür spricht auch das Ergebnis, das wir bei intravenösen Padutindauerinfusionen erhielten, bei denen während der ganzen Infusionszeit der Blutdruck erniedrigt blieb. In diesen Fällen blieb die cerebrale Zirkulationsgröße entsprechend dem erniedrigten Blutdruck vermindert, um nach dem Infusionsende wieder auf den Ausgangswert zurückzugehen. Wäre die Steigerung der Durchblutung bei der intravenösen Stoßinjektion durch eine pharmakologisch verursachte aktive cerebrale Vasodilatation entstanden, so müßte man gerade bei einer Infusion, bei der also über längere Zeit das gefäßerweiternde Präparat zirkuliert, eine Vermehrung der Durchblutungsgröße erwarten. Dies aber war nicht der Fall.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine deutliche cerebrale Mehrdurchblutung nur durch indirekte Applikation in die Hirngefäße zu erreichen ist, daß es also auf die Konzentration ankommt, mit der das vasodilatierende Mittel auf das Gehirngefäß einwirkt. Nach intra-

venösen Injektionen aber ist die Konzentration in der Hirnstrombahn zu gering, da sich das Präparat im ganzen Körperkreislauf verteilt. Das Mittel erreicht zwar in gleicher Stärke und zum gleichen Zeitpunkt die peripheren wie die cerebralen Gefäße, doch führt die Vasodilatation in der Peripherie zu einem so starken Blutdruckabfall, daß es zu keiner oder keiner wesentlichen Mehrdurchblutung im Gehirn kommen kann.

B. Inaktiviertes Kallikrein

Frey, Kraut und *Werle* (26) kamen nach pharmakologischen Untersuchungen über die inaktive Form des Kallikreins zu folgenden Vorstellungen:

Die Aufhebung der Kallikreinwirkung im Organismus geschehe durch einen bestimmten Eiweißkörper des Serums, einem Inaktivator. Die Inaktivierung sei Folge der von der Menge der Komponenten abhängigen reversiblen Gleichgewichtsreaktionen, bei der neben der inaktiven Verbindung immer noch gewisse Mengen von freiem Kallikrein und freiem Inaktivator vorhanden seien. Die Wasserstoffionenkonzentration sei ausschlaggebend für die Lage des Gleichgewichts. So liege dies bei einem pH von 7,5 bis 8,5 auf der Seite der inaktiven Verbindung. Bei einem pH von 4,0, also im sauren Bereich, und bei einem pH von 10,5, also im basischen Bereich, sei überhaupt keine Inaktivierung nachzuweisen. *Frey* veranschaulichte diese Gleichgewichtsreaktion an einem Beispiel: Wird z. B. bei Muskelarbeit durch Abbau von Glucose Milchsäure frei, so verschiebt sich das pH zur sauren Seite. Aktives Kallikrein wird frei und damit kreislaufwirksam. Wird dann die Säuerung durch oxydativen Abbau der Milchsäure oder durch Resynthese der Milchsäure zu Glykogen wieder aufgehoben, so wird der Ausgangszustand bei Beendigung der Muskelarbeit wieder hergestellt, indem bei steigendem pH das freigewordene und noch zirkulierende Kallikrein wieder an seinen Inaktivator gebunden wird und damit wieder die Kreislaufwirksamkeit verliert. Die Herkunft des Kallikrein-Inaktivators im Serum ist noch nicht bekannt. *Frey* und Mitarbeiter nehmen an, daß dieser Inaktivator ein allgemeines, in keinem bestimmten Organ gespeichertes Produkt des Stoffwechsels ist.

Experimente über die Kreislaufwirkung des inaktivierten Kallikreins liegen nur von *Frey* und *Kraut* (26) sowie von *Golenhofen, Hensel* und *Papenberg* (34) vor. Während *Frey* und *Kraut* die Blutfülle von Tierorganen nach intravenöser Injektion von inaktiviertem Kallikrein untersuchten, maßen *Golenhofen* und Mitarbeiter die

Haut- und Muskeldurchblutung beim Menschen mit Hilfe des Strömungskalorimeters und der Kalorimetersonde. Die Autoren fanden, daß die Wirkung von 100 E inaktiviertem Kallikrein weitgehend der Wirkung von 10 E Padutin, also aktiviertem Kallikrein, entsprach. Eine intravenöse Stoßinjektion von 50–100 E inaktiviertem Kallikrein rief eine 30–90 Sekunden andauernde starke Mehrdurchblutung der Muskulatur bis zu 200 % des Ausgangswertes hervor, die Hautdruchblutung änderte sich weniger stark. Messungen der Hirndurchblutung unter dem Einfluß von inaktiviertem Kallikrein liegen bisher im Schrifttum nicht vor.

Diskussion der eigenen Ergebnisse mit inaktiviertem Kallikrein

In unseren Katzenversuchen konnten wir mit dem inaktivierten Kallikrein etwa die gleichen Reaktionen wie mit Padutin erhalten, wenn wir etwa zehnfach höher dosierten. Es kam dabei zu keiner so prompten, dafür aber länger anhaltenden Senkung des Blutdruckes. Die Mehrdurchblutung in der Peripherie setzte etwas später ein, hielt dafür aber auch etwas länger an. Die Erklärung hierfür ist, daß das inaktivierte Kallikrein erst im Blutkreislauf in die aktive Form, das aktivierte Kallikrein (identisch mit dem Padutin), übergeht, so daß die Wirkung später einsetzt. Wie beim Padutin konnten wir auch mit dem inaktivierten Kallikrein bei der intravenösen Injektionsform keine signifikanten Veränderungen der Vertebralisdurchblutung erreichen. Nur bei intraarterieller Verabfolgung setzte stets eine Strömungszunahme ein. Die peripheren Gefäße des Art.-carotis- und Art.-femoralis-Stromgebietes vermochten sich jedoch auch bei intravenöser Injektion stärker zu erweitern, woraus neben einer leichten Mehrdurchblutung ein Blutdruckabfall resultierte. Eine Steigerung der Hirndurchblutung wird hingegen durch die Drucksenkung verhindert, zumal offenbar die dilatierende Reizschwelle in den peripheren Gefäßen niedriger ist als in den cerebralen.

Überblickt man die Ergebnisse, so wird deutlich, daß sowohl das inaktivierte Kallikrein als auch das Padutin zwar stark vasodilatierende Stoffe sind, daß aber mit ihnen bei intravenöser Anwendung eine wesentliche Beeinflussung des Hirnkreislaufs nicht möglich ist. Nur bei direkter Applikation in die Art. vertebralis läßt sich eine Durchblutungszunahme des Gehirns erzielen. Der ausgeprägte Reaktionsunterschied in der peripheren und cerebralen Strombahn wird deutlich.

C. Ronicol (β - Pyridylcarbinol)

Funk isolierte 1913 aus Reisschalen einen Stoff, den er als Nikotinsäure identifizierte. Diese schon 1879 von *Weidel* synthetisierte Säure hatte jedoch entgegen der Hoffnungen keine Wirkung auf Beriberi, weswegen sie zunächst kein weiteres Interesse fand. Nachdem der Charakter der menschlichen Pellagra als Avitaminose lang umstritten war, gelang es 1937 *Elvehjem* und Mitarbeitern, aus der Leber eine gegen Pellagra spezifisch wirksame Substanz in reinem Zustand zu isolieren. Diese erwies sich identisch mit Nikotinsäureamid. Schon 1935 wurde von *v. Euler* nachgewiesen, daß Nikotinsäureamid als Baustein verschiedener Cofermente eine für den Organismus unentbehrliche Substanz ist (53, 19).

Neben der Antipellagrawirkung besitzt die Nikotinsäure eine dilatatorische Wirkung auf die Hautgefäße, besonders im Bereich von Kopf, Hals und der oberen Hälfte des Ruvpfes. Obwohl bereits 1938 *Serbell* und *Butler* (81) diese Nebenwirkung der Nikotinsäure auf das Gefäßsystem beschrieben, ist dieser Effekt zunächst unberücksichtigt geblieben.

Als Wirkungsmechanismus der Nikotinsäure am Gefäßsystem wurden die drei Möglichkeiten diskutiert, die für alle hyperämisierenden Stoffe in Frage kommen:

1. ein nervöser Mechanismus,
2. eine Vasodilatation durch Reizüberträger,
3. eine Vasodilatation durch direkten Gefäßangriff.

Plötze (68) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen an einen direkten Gefäßangriff der Nikotinsäure. Die meisten Forscher stimmen dieser Ansicht bei, indem sie sich auf Versuche berufen, in denen man die Innervierung der Gefäße ausschaltete und mit Nikotinsäure eine Vasodilatation erzielen konnte (7, 41, 69).

Pieper (67) hingegen diskutiert den nervösen Mechanismus. Er weist auf das feine nervöse Terminalreticulum hin, das die Gefäße umspinne und das auch nach Durchtrennung aller zentralen Verbindungen zu den Grenzstrangganglien autonom in der Lage sei, Gefäßregulationen vorzunehmen. Die Impulse würden durch chemische Reize, also durch Gewebsstoffe oder auch durch injizierte Nikotinsäure, ausgelöst. Die gefäßwirksamen Mittel könnten zwar meist die Durchgängigkeit eines obliterierten Gefäßes nicht wieder herstellen, aber die funktionelle Irritation anderer Gefäße könne durch sie wieder beseitigt werden.

Ostwald (62) und *Höck* (44) dagegen sehen die Wirksamkeit der B-Vitamine und mit ihnen auch der Nikotinsäure bzw. des Nikotinsäureamids in einer Tonussteigerung des ZNS, so daß die gefäßwirksame Komponente hier nur ein Glied in der Kette der erforderlichen Funktionsabläufe bilde.

Die immer wieder nach Nikotinsäureapplikation bei Pellagra auftauchenden Hauterscheinungen, wie starke Rötung, Jucken, Brennen und Wärmegefühl im Bereich des Kopfes, waren der Anlaß zu weiteren Untersuchungen.

Mit den zu den ersten ausführlichen Arbeiten über die Gefäßwirksamkeit der Nikotinsäure gehören die von *Spies* und Mitarbeitern (78). Nach intravenösen Gaben von 10 mg oder oralen Gaben von 200 mg zeigt sich innerhalb einer Minute eine Erweiterung der kleinen Gefäße von Gesicht, Ohren und Nacken, weniger am Rumpf und kaum an den Extremitäten. Hände und Füße zeigten in vielen Fällen überhaupt keine Reaktion. Diese Durchblutungssteigerung war begleitet von einem Anstieg der Temperatur der Haut, von einem brennenden, kribbelnden und juckenden Gefühl. Puls, Blutdruck und Atmung wurden nicht erheblich verändert. Weiter beschrieben die Verfasser, daß die Nikotinsäure eine schnelle Gefäßreaktion, ähnlich der des Histamins, verursache und daß der Stoff beim Durchfluß durch die Kapillaren nicht wie das Acetylcholin zerstört werde. Bei der Untersuchung einer großen Anzahl pellagrawirksamer Verbindungen kamen *Spies* und *Bean* zu dem von anderen Autoren nicht bestätigten Ergebnis, daß die Nikotinsäure, ihr Natrium-, Ammonium-, Aethyl- und Monoaethylaminsalz sowie ihre Esterverbindungen gefäßerweiternd wirken, während Nikotinsäureamid und Nikotinsäurediaethylamid gefäßunwirksam seien.

Übereinstimmend mit *Spies* berichten Bergmann und Mitarbeiter (4) von einem geradezu charakteristischen Lokalisationsprinzip der Nikotinsäure mit einer starken Erweiterung der Kapillaren im Gesicht, am Stamm und an den proximalen Extremitätenanteilen. Die Extremitätenenden zeigten keine nennenswerte Mitreaktion. *Schulze* (76) spricht sogar von einem „negativen Nikotinsäureeffekt" mit Abfall der Fingertemperatur. Auch *Abramson* und *Katzenstein* (1) beschreiben Mehrdurchblutungen an Kopf-, Ober- und Unterarm, aber nur eine geringe oder keine Mehrdurchblutung am Bein. Sie beobachteten keine Änderung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz. Auch *Popkin* (69) berichtet über eine 7 bis 10 Minuten andauernde Mehrdurchblutung des Gesichtes, des Nackens und der Arme, glaubt aber, daß die Nikotinsäure von nur geringem Wert in der Behand-

lung peripherer Durchblutungsstörungen sei, da es zu unangenehmen Symptomen komme und die Mehrdurchblutung nur sehr kurz anhalte. Der Verfasser beobachtete ein Abfallen der Oberflächentemperatur an Händen und Füßen sowie keine wesentlichen Änderungen von Blutdruck, Puls und Atmung.

Sowohl *Goldsmith* (33) als auch *Crosby* (15) stimmen mit den bisher angeführten Untersuchern überein. Sie stellten fest, daß sowohl Blutdruck als auch Pulsfrequenz keine Änderung der Nikotinsäuregaben erfahren.

Horwitz (46) und Mitarbeiter kamen zu dem Ergebnis, daß orale Gaben von Ronicol (β-Pyridylcarbinol) keine wesentliche Erhöhung der Hauttemperatur, kein Ansteigen der Durchblutung von Händen und Füßen und keine auffallende Änderung in Blutdruck, Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen verursachen. *Moser* (61) stellte fest, daß nach peroraler oder intravenöser, weniger nach intramuskulärer, Ronicolapplikation eine Erweiterung der Arteriolen, Präkapillaren und Kapillaren einsetzt, vorzugsweise im oberen Körperbereich. Mit intraarteriellen Injektionen ließ sich ein gezielter Effekt in den Extremitäten erreichen. Unerwünschte Nebenerscheinungen an Puls, Blutdruck oder Herztätigkeit traten nicht auf. Weiter berichtet *Moser* über eindrucksvolle Erfolge bei akuten Gefäßverschlüssen und bei Endangitis obliterans nach intraarterieller und bei Arteriosklerosen bei intramuskulärer Injektionsform.

Bei Hauttemperaturmessungen an Stirn, Hals und Oberarm kamen *Kothe und Schoger* (51) zu dem Ergebnis, daß sich nach Nikotinsäuregaben die größte Temperatursteigerung, also die stärkste Durchblutungszunahme, im Bereich der Arme finde. *Lohel* (55) sah etwa 20 Minuten nach subkutaner Verabreichung von Natriumnikotinat eine lokale Hyperämie, die in den nächsten Stunden auf den ganzen Körper übergriff. Besonders stark sei diese im Gesicht und den oberen Schulter- und Brustpartien auch in denjenigen Fällen festzustellen gewesen, bei denen das Präparat subkutan am Unterschenkel injiziert worden war. Der Verfasser berichtet von sehr guten Therapieerfolgen bei Dermatosen, die durch periphere Durchblutungsstörungen bedingt waren.

Hess (43) beobachtete mit der Venenstauungs-Plethysmographie nach intravenösen Ronicolgaben eine Verminderung des Blutstromes in der Wade, also vornehmlich der Muskulatur. *Zickgraf* (82) schloß auf Grund seiner Untersuchungen mit der *Boger-Wezler-Methode* auf eine Zunahme der umlaufenden Blutmenge unter Entleerung der Blutdepots. Der Angriffspunkt des Ronicols liege in der peripheren

Strombahn und bewirke eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes. Mit dessen Absinken ginge stets ein Anstieg des Schlag- und Minutenvolumens des Herzens einher. *Zickgraf* weist auf die Gültigkeit des Ausgangswertgesetzes von *Wilcher* hin, da auch das Ronicol bei erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand eine besonders stark senkende Wirkung ausübte. Der Effekt auf den Blutdruck sei gering, da die zur Blutdrucksenkung führende Erweiterung der peripheren Strombahn durch den Anstieg des Herzfördervolumens wieder ausgeglichen werde. *Zickgraf* berichtet weiter über gute Therapieerfolge mit Ronicol nach intramuskulärer Injektion von 2,0 bis 4,0 ccm bei peripheren Durchblutungsstörungen, Embolien, Claudicatio intermittens, Acrocyanose, Endangitis obliterans, bei Migräne und Cephalgien verschiedener Genese.

Auch *Arneth* (3) und Mitarbeiter beobachteten günstige Ergebnisse in der Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen, der akuten Gefäßverschlüsse und der Endangitis obliterans mit Natriumnikotinat, warnten aber gleichzeitig vor einer Anwendung des Pharmakons beim Vorliegen eines schweren Herzleidens, besonders eines frischen Myocardinfarktes. Auch diese Untersucher sahen nur geringfügige Blutdruckschwankungen, eine etwas ansteigende Pulsfrequenz und eine Verkürzung der Blutumlaufzeit. *Jäger* (48) sah ebenfalls gute Erfolge bei Durchblutungsstörungen verschiedener Genese nach intraarterieller Injektionstherapie mit Ronicol. Von fünf Patienten mit Durchblutungsstörungen bei Diabetes konnten vier Patienten mit ausgezeichnetem Heilerfolg entlassen werden, bei fünf Patienten mit arteriosklerotisch bedingten Störungen der Durchblutung fanden sich zwei gute Erfolge und zwei Teilerfolge.

Neben einer peripheren Vasodilatation beobachteten *Lequime* und *Cammaerts* (52) im Gegensatz zu den bisher angeführten Untersuchern einen deutlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks nach intravenöser Injektion von Nikotinsäure. In ihren Untersuchungen stellten sie eine starke Zunahme des Herzminutenvolumens und eine Beschleunigung der Blutumlaufgeschwindigkeit fest. Auch *Volkmann* (81) sah bei intravenösen Injektionen von Nikotinsäure ein Absinken des systolischen und diastolischen Druckes im Mittel um 20 mm Hg. Die Pulsfrequenz nahm um 10–15 Schläge pro Minute zu. Der Verfasser berichtete über gute Therapieerfolge mit Nikotinsäure bei Erfrierungen und peripheren Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten, die durch spastische Gefäßveränderungen bedingt waren.

Dittmar und *Hennig* (16) stellten ebenfalls nach einer intravenösen Injektion von 50 mg Natriumnikotinat eine Senkung des arteri-

ellen Blutdrucks im Mittel um 15 mm Hg fest. Sein Wiederanstieg beginne 25 bis 30 Minuten nach der Injektion und erreiche seinen Ausgangswert erst nach Stunden. In kapillarmikrokospischen Untersuchungen am Nagelfalz beobachteten sie eine Zunahme von Zahl, Lumen und Länge der Kapillarschlingen und eine Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit nach Natriumnikotinat-Gaben. Bei Kapillaren mit hohem Anfangstonus habe sich ein erhöhter pharmakologischer Effekt gezeigt.

In 13 Versuchen am Menschen fanden *Gatzek* und *Mechelke* (30) nach intravenösen Gaben von 50 mg Ronicol fünfmal ein Absinken (bis 25 mm Hg), fünfmal unbedeutende Schwankungen um die Ausgangslage und dreimal einen geringen Anstieg (bis 10 mm Hg) des systolischen Druckes. Im ganzen gesehen zeigte der Blutdruck eine Tendenz zum Sinken. Die Pulsfrequenz stieg unmittelbar nach Injektionsbeginn an, sank danach aber meist für längere Zeit unter den Ausgangswert.

Bei Dosierungen von 10 mg pro kg registrierte *Fromherz* (29) in seinen Untersuchungen mit Ronicol an Katzen eine leichte, in Dosen von 100 mg pro kg eine tiefere Blutdrucksenkung von kürzerer Dauer mit Wiederherstellung des Anfangsdruckes innerhalb 2–3 Minuten. Dabei ging mit der Blutdrucksenkung eine beträchtliche Vermehrung des Stromvolumens in der Art. femoralis einher.

Im Gegensatz dazu fanden *Anschütz* und *Schroeder* (2) am nichtnarkotisierten Hund nach Injektionen von Nikotinsäure und ihrem Amid eine Verringerung der Beindurchblutung.

Hartenbach (39) beobachtete am Menschen nach intravenösen Gaben von Ronicol einen leichten Anstieg des Blutdruckes bei konstanter bis geringgradig verminderter Pulsfrequenz. Auch *Höck* (44) registrierte während der Injektion von Natriumnikotinat einen initialen Anstieg des Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Minutenvolumens, allerdings mit einem anschließenden bis zu 30 Minuten andauernden Abfall dieser Werte. Die Ergebnisse von *Condorelli* (13) stimmen insofern mit denen von *Höck* überein, als auch er 1–2 Minuten nach intravenöser Injektion von Nikotinsäure eine flüchtige Erhöhung des arteriellen Druckes feststellte, die von einer mäßigen Drucksenkung, die nie über 20 % des Ausgangswertes hinausging, abgelöst wurde. Die Pulsfrequenz zeigte eine leichte, die Kreislaufgeschwindigkeit eine beträchtliche Steigerung. Die Hyperämie sei kein Resultat einer Gefäßlähmung, sondern sei charakterisiert durch eine Steigerung des Blutumlaufes und der oxydativen Prozesse. *Condorelli* beobachtete keinen einzigen Mißerfolg bei der Behandlung

von Embolien mit intravenösen Gaben von 30–60 mg Natriumnikotinat. Während sich auch gute Erfolge bei der Claudicato intermittens einstellten, wurden diese bei diabetischer Gangrän und bei Thrombosen der Extremitäten von Patienten mit allgemeiner Arteriosklerose vermißt.

Hasse und *Morhard* (40) stellten nach intraarterieller Anwendung von Ronicol einen Leistungsanstieg im Ergometertest bei gleichzeitigem Abfall bzw. gleichbleibender Hauttemperatur fest. *Steinke* (79) vertritt die Anischt, daß beim Ronicol die hautgefäßerweiternde Wirkung zugunsten einer überwiegend muskulären bzw. intrakraniellen Vasodilatation zurücktritt.

Die zum Teil ausgezeichneten Erfolge mit Nikotinsäure und ihren Derivaten bei peripheren Durchblutungsschäden in Haut und Muskulatur und die peripher vasodilatierenden Eigenschaften der Nikotinsäure gaben Veranlassung, dieses Pharmokon auch bei cerebralen Zirkulationsstörungen anzuwenden. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nikotinsäure auf den Hirnkreislauf wurden jedoch erst in den letzten Jahren durchgeführt.

In den von *Scheinberg* (72) sowie *Gottstein* (35) durchgeführten Untersuchungen mit der Stickoxydulmethode von *Kety* und *Schmidt* (50, 5) zeigte sich am Menschen nach intravenösen Infusionen von Nikotinsäureamid keine Änderung sowohl der cerebralen Durchblutung als auch der arterio-hirnvenösen Sauerstoffdifferenz. Dagegen ließ sich eine deutliche Zunahme der Durchblutung des Gesichtes und des Halses nachweisen.

Loman und *Rinkel* (56) beobachteten nach intravenösen Gaben von Nikotinsäure außer einer leichten Zunahme des Blutdruckes und der Pulsfrequenz weder eine Vasodilatation der Retinagefäße noch eine Änderung des Liquordruckes oder der arterio-hirnvenösen Sauerstoffdifferenz. Daher habe die Nikotinsäure wohl keine cerebral vasodilatierenden Eigenschaften.

Groß und *Hackl* (36) hingegen schlossen aus Rattenexperimenten auf eine durch Ronicol verursachte cerebrale Vasodilatation. Mit Hilfe der Blutkörperchenfärbung nach *Leprone* und *Pickworth* untersuchten sie die Weite der intracerebralen kleinen Gefäße und Kapillaren. Es sollte geprüft werden, ob Ronicol das Auftreten der kleinen anämischen Hirnareale nach Cardiazol- und Elektroschocks verhindern könne. Nach Gaben von 1–2 mg Ronicol intraperitoneal zeigte sich bei den Versuchen von *Groß* und Mitarbeiter in den Hirnschnitten eine Kalibervergrößerung der dargestellten Gefäße. Bei

Tieren, die vor einem Cardiazol- oder Elektroschock mit Ronicol behandelt wurden, war sowohl die Schockwirkung mitigiert als auch die Erholung der Tiere nach dem Schock schneller und gründlicher. Bei den nach dem Schock getöteten Tieren schienen die Gefäßbilder darauf hinzuweisen, daß durch das Ronicol das Auftreten von anämischen Hirnbezirken eingeschränkt wurde.

Im Katzenexperiment prüfte *Schnellbächer* (75) mit den von *Ludwigs* modifizierten *Gibb*'schen Sonden die Ronicolwirkung auf die Hirndurchblutung. Es zeigte sich, daß die typische Konstanz des Blutstromes im Gehirn durch intravenöse Ronicolinjektionen von 5–15 mg pro kg nicht sicher zu beeinflussen war. Auf den Blutdruck hatte die Substanz auch noch in hoher Dosierung keine Wirkung gezeigt.

Das Verhalten von Blutdruck und Puls, die Erweiterung der Hautgefäße an Kopf und Hals und die vielfach guten Erfolge bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen führten dazu, daß die Nikotinsäurepräparate auch bei cerebralen Zirkulationsstörungen angewandt wurden. Die erwähnten negativen experimentellen Resultate am Hirnkreislauf waren zu der Zeit den Klinikern noch nicht bekannt.

Insbesondere *Reisner* (70, 71) kam auf Grund seiner klinischen Erfahrungen an einem großen Krankengut zu dem Ergebnis, daß die Nikotinsäurepräparate, und von ihnen besonders das Ronicol, den anderen gefäßerweiternden Mitteln bei der Behandlung des cerebralen Insults überlegen seien. Auch *Meyer* (58) sah von der Behandlung mit Nikotinsäure, wie auch mit anderen gefäßerweiternden Mitteln bei Kranken mit cerebralen Zirkulationsstörungen gute Ergebnisse. Die intrakarotideale Injektionsweise habe sich gegenüber der intravenösen und intramuskulären oder peroralen nicht überlegen gezeigt (70).

Erlsbacher (20) hingegen beobachtete nach Injektionen von Ronicol direkt in die Art. carotis bei der Behandlung cerebraler Durchblutungsstörungen besonders gute Effekte. Bei 27 Patienten traten fünfzehnmal sehr gute und neunmal gute Erfolge ein, während drei Patienten nur vorübergehend eine Besserung und drei Patienten keine Besserung zeigten. Die günstigsten Erfolge stellten sich bei der Cerebralsklerose ein, aber auch bei der Enzephalomalacie zeigten sich beachtliche Verbesserungen. Auch bei Durchblutungsstörungen im Bereich des Auges, nämlich bei arteriellen Verschlüssen der Netzhautgefäße und der frischen Retinitis angiospastica, erlebte *Erlsbacher* gute Therapieerfolge. Er weist daher ganz besonders auf die

Vorteile der intrakarotidealen Applikation gegenüber anderen Verabreichungsarten hin.

Wie *Erlsbacher* fordert auch *Gianoli* (31) ein frühes Einsetzen der allerdings intravenös verabfolgten medikamentösen Therapie nach cerebralen Insulten. Er empfiehlt, möglichst noch in der ersten Stunde nach dem Insult 50–100 mg Nikotinsäure intravenös zu injizieren. Trete keine sofortige Besserung ein, so könne das Präparat trotzdem weitergegeben werden, da es sich als wertvolles Adjuvans zur Behandlung der postapoplektischen Lähmung erwiesen habe. Auch *Habenicht* (37) verzeichnete mit intravenösen Injektionen von 100 mg Natriumnikotinat in der Frühbehandlung des Schlaganfalls sehr günstige Ergebnisse. *Parnitzke* und *Habenicht* (64, 65) beobachteten günstige Nikotinsäurewirkungen bei frischen Hemiplegien infolge Hirngefäßthrombosen, bei multipler Sklerose und Trigeminusneuralgien. Auch die Behandlung frischer postkommotioneller Beschwerden vasomotorischer Art, bei denen ein Schädeltrauma nicht länger als acht Wochen zurücklag, zeigte gute Erfolge mit Natriumnikotinat. Krampfleiden, insbesondere Epilepsien, konnten im allgemeinen nicht beeinflußt werden, jedoch verringerte sich die Zahl der Abscencen. Die Autoren berichten weiter über Therapieerfolge mit Ronicol bei vasomotorischem Kopfschmerz.

Gleiche günstige Ergebnisse beobachtete *Schweer* (77) beim vasomotorischen Kopfschmerz.

Auch *Steinke* (79) hatte gute Erfolge mit Ronicol bei Kranken mit vasomotorischem Kopfschmerz sowie bei Durchblutungsstörungen im Bereich des Hirnstamms, Kleinhirns und Kleinhirnbrückenwinkels. Das Ronicol habe sich dabei dem Natriumnikotinat deutlich überlegen gezeigt. Sowohl *Cachin* (11) als auch *Fritton* (28) weisen auf befriedigende Ergebnisse in der Behandlung der Migräne mit Nikotinsäure und auch Nikotinsäureamid hin.

Die Nikotinsäure bewährte sich nach *Condorelli* (13) sehr bei der Behandlung von Gehirnthrombosen, epileptischen Syndromen „angiopastischer Genese" und bei „angiopastischem" Kopfschmerz. Bei Hirnembolien sah der Verfasser nach Nikotinsäureinjektionen ein Verschwinden der totalen Hemiplegien innerhalb weniger Stunden.

Diskussion der eigenen Ergebnisse mit Ronicol

Die Literaturübersicht zeigt sehr eindrucksvoll, daß negativen experimentellen Befunden positive klinische Berichte über die Wirkung von Nikotinsäure und Ronicol bei Hirndurchblutungsstörungen gegenüberstehen, während im Bereich peripherer Gefäße experimentelles Ergebnis und klinischer Erfolg besser übereinstimmen. Deswegen bemühten wir uns mit unserer Versuchsanordnung, die eine vergleichende quantitative Durchströmungsmessung an peripheren Gefäßen und an der nur Hirngewebe versorgenden Art. vertebralis (im obersten Abschnitt) erlaubt, der Frage der Ronicolwirkung auf die beiden verschiedenen Gebiete des Kreislaufs erneut nachzugehen.

In den von uns durchgeführten Untersuchungen mit Ronicol ergaben sich wieder, wie beim Padutin und inaktivierten Kallikrein, deutliche Unterschiede in der Verhaltensweise des peripheren und cerebralen Kreislaufs. Zwar führten die unmittelbar in die Arterien gegebenen Injektionen zu einer Durchblutungszunahme sowohl der Art. femoralis als auch der Art. vertebralis, aber bei intravenöser Anwendung wurde jede Reaktion der Hirngefäße vermißt. Das Stromvolumen der Art. femoralis aber wies eine leichte Steigerung auf.

Diese Befunde machen wiederum zweierlei deutlich:

1. Aus dem Verhalten peripherer Gefäße kann nicht auf das der Hirngefäße geschlossen werden. Mit intravenösen Ronicolinjektionen war es möglich, die Durchblutung des Katzenbeines geringfügig zu steigern, womit die in der Literatur erwähnten Therapieerfolge bei peripheren Gefäßkrankheiten etc. zu erklären sind. Allerdings hat es den Anschein, als ob an der Vasodilatation hauptsächlich die Haut- und weniger die Muskelgefäße Anteil haben. Die Hirnzirkulation ließ sich jedoch durch die intravenösen Ronicolinjektionen, in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden anderer Autoren, nicht beeinflussen. Daraus darf geschlossen werden, daß die „Bereitschaft" peripherer Gefäße zur pharmakologisch bedingten Vasodilatation größer ist als die der cerebralen, bzw. daß die Reizschwelle für das Pharmakon im Bereich der Hirnstrombahn höher liegt.
2. Die Befunde zeigen zweitens, daß auch Hirngefäße durch Pharmaka aktiv zu erweitern sind: Bei der intraarteriellen Injektion, bei der also die Substanz in hoher Konzentration direkt in die Hirngefäße gelangt, ließ sich auch mit Ronicol eine Zunahme der

Vertebralisdurchströmung nachweisen. Auf Grund dieser Ergebnisse werden die von *Erlsbacher* (20) mitgeteilten guten Therapieerfolge mit Ronicolinjektionen direkt in die Art. carotis bei Kranken mit cerebralen und okulären Zirkulationsstörungen gut verständlich. Gelingt es doch nur auf diese Weise, die gefäßerweiternde Substanz gezielt einzusetzen. Die bei intravenöser Injektionsform beschriebenen klinischen Erfolge sind hingegen weniger erklärlich. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß gerade bei Hirnkreislaufstörungen die Wirkung pharmakologischer Präparate oftmals schwerer zu beurteilen ist, da die sogenannten „Spontanremissionen" häufig einen therapeutischen Erfolg vortäuschen (71, 8, 6, 66). Zusammenfassend darf wohl gesagt werden, daß etwaige günstige Wirkungen von Nikotinsäurepräparaten bei cerebralen Durchblutungsstörungen eher durch noch nicht bekannte Mechanismen als durch eine cerebrale Vasodilatation zustande kommen.

VII. Zusammenfassung

Es wird über den Einfluß von *Padutin, inaktiviertem Kallikrein* und *Ronicol* auf die cerebrale und periphere Durchblutung der Katze berichtet. Dieses Versuchstier war deshalb besonders geeignet, weil bei ihm die Art. vertebralis oberhalb des zweiten Halswirbelkörpers keine Seitenäste zu extracerebralen Gefäßgebieten entsendet, sondern nur zentralnervöses Gewebe versorgt. Die Beobachtung der Durchblutung in der Art. vertebralis gibt somit Aufschluß über das Verhalten der Gehirngefäße.

Die Reaktionen an der peripheren Strombahn wurden an der Art. femoralis und zum Teil auch an der Art. carotis registriert. Die Art. carotis versorgt, abgesehen von ihren Zuflüssen zum Gehirn, fast die gesamte Haut und Muskulatur an Hals und Kopf und verhält sich damit weitgehend wie ein peripheres Gefäß.

Die Durchblutungsmessung erfolgte mit einem automatisch registrierenden Bubble-Flow-Meter. Die genaue Präparation und Versuchsanordnung wird beschrieben.

Mit intravenösen Injektionen aller drei Präparate gelang es nicht, eine deutliche, anhaltende Steigerung der Hirndurchblutung zu erzielen. Lediglich beim Padutin setzte unmittelbar nach der raschen Injektion unter starker Tachycardie eine flüchtige Mehrdurchblutung ein. Diese wurde bei der intravenösen Dauerinfusion vermißt. Er-

höhungen der Dosierung bewirkten Blutdrucksenkung und druckpassive Minderdurchblutung.

Der Nachweis, daß sich auch Hirngefäße auf pharmakologische Substanzen zu erweitern vermögen, wurde mit intraarteriellen Injektionen erbracht. Bei dieser Applikationsform gelang es mit allen drei Präparaten, die Vertebralisdurchströmung um 30–50 % über 1–3 Minuten zu steigern.

Im Gegensatz zur Hirnstrombahn konnte im Bereich der peripheren Kreislaufprovinzen mit intravenösen Injektionen von Padutin, inaktiviertem Kallikrein und Ronicol eine flüchtige Mehrdurchblutung erzielt werden, obgleich der Blutdruck vielfach leicht abfiel.

Auf intraarterielle Injektionen, bei denen die Substanzen direkt in die Art. femoralis oder in die Art. carotis gespritzt wurden, nahmen die Durchströmungsgrößen besonders deutlich zu.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß es nicht gestattet ist, von dem Verhalten peripherer Gefäße auf das des Hirnkreislaufs zu schließen. Während die periphere Durchblutung auch mit intravenösen Injektionen gesteigert werden kann, trifft dies für die Hirndurchblutung nicht zu. Die Erklärung hierfür ist wohl die folgende: Bei der intravenösen Injektion erreicht die Substanz in etwa der gleichen Stärke und zu etwa dem gleichen Zeitpunkt alle Stromgebiete. Es resultiert daraus eine allgemeine Verminderung des Gefäßtonus und damit ein Blutdruckabfall. Dieser verhindert eine Durchblutungszunahme im Bereich des cerebralen Kreislaufes. Da aber die periphere Durchblutung auch bei intravenöser Injektion und trotz Blutdruckabfalls geringfügig zunimmt, ist anzunehmen, daß die pharmakologische Reizschwelle für unsere untersuchten Präparate in der Peripherie niedriger liegt als cerebral. Die Konsequenzen hieraus für die Therapie müßten daher sein, ein Präparat zu finden, das selektiv oder vorwiegend die Hirngefäße erweitert, so daß die periphere Weitstellung der Gefäße und damit die Blutdrucksenkung verhindert werden. Die Schwierigkeit besteht darin, daß sich das Verhalten der Hirngefäße gegenüber gefäßerweiternden Substanzen nicht qualitativ, sondern nur quantitativ von dem peripherer Gefäße zu unterscheiden scheint, wie unsere Experimente mit intraarteriellen Injektionen ergaben.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. U. Gottstein für die Uberlassung des Themas der Dissertation und für seine tatkräftige Unterstützung vielmals danken. Auch Herrn Professor Dr. G. Bodechtel danke ich für die Übernahme der Correferenz.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Abramson D.J. u. a. — Amer. J. Med. Sciences *200*, 96 (1940)
2. Anschütz H. F. und L. Schroeder — Ztschr. f. exp. Med. *116*, 291 (1950)
3. Arneth J. E., J. Jacobi und F. Northoff — Ärztl. Wschr. *7*, 761 (1952)
4. Bergmann u. a. — Ztschr. f. ges. innere Med. *8*, 99 (1953)
5. Bernsmeier A. und K. Siemons — Pflügers Archiv *258*, 149 (1953)
6. Bernsmeier A. — Aus G. Bodechtel: „Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder", Thieme-Verlag 1959
7. Birkmayer W. und F. Perger — Wien. klin. Wschr. *68*, 267 (1956)
8. Bodechtel G. — Münchn. Med. Wschr. *96*, 507 (1954)
9. Braun W., Althoff K. H. und R. Taugner — Arch. exp. Path. u. Pharm. *222*, 529 (1954)
10. Burckhardt T. und A. Fasel — D. med. Wschr. *78*, 224 (1953)
11. Cachin M. u. a. — Semaine hopitaux *27*, 977 (1951)
12. Chungcharoen D., M. de Burgh Daly, E. Nell und A. Schweitzer — J. of Phys. *117*, 56 (1952)
13. Condorelli L. — Schweiz. med. Wschr. *78*, 923 (1948)
14. Condorelli L. — Med. Klinik *36*, 131 (1940)
15. Corsby R. M. N. — Americ. J. of med. Sciences *225*, 61 (1953)
16. Dittmar H. A. und Hennig — Ztschr. f. ges. innere Med. 496 (1951)
17. Dörner J. — Ztschr. f. Kreislaufforschung *42*, 430 (1953)
18. Dumke P. und C. F. Schmidt — Americ. J. of Phys. *138*, 421 (1942/43)
19. Eichholtz F. — Lehrbuch der Pharmakologie Springer-Verlag 1957
20. Erlsbacher O., H. Geisberger und G. Leopold-Messer — Medizinische *17*, 615 (1954)
21. Felix J. — Acta med. scand. LXXXIII, 1–10 (1939)
22. Forbes H. S. — Americ. Arch. Neurol. and Psych. *80*, 689 (1958)
23. Forbes H. S., K. H. Finley und G. J. Nason — Americ. Arch. Neurol. and Psych. *30*, 957 (1933)

24. Frey E. K., Hartenbach W. und Schultz — Münchn. med. Wschr. *95*, 11 (1953)
25. Frey E. K. und H. Kraut — Arch. exp. Path. u. Pharm. 133 (1928)
26. Frey E. K., H. Kraut und E. Werle — „Kallikrein" Ferd. Enke-Verlag Stuttgart 1950
27. Frey E. K. und W. Hartenbach — D. med. Wschr. *78*, 5 (1953)
28. Fritton M. — Medizinische *1955*, 1350 (1955)
29. Fromherz K. — Schweiz. med. Wschr. *79*, 521 (1949)
30. Gatzek H. und K. Mechelke — Schweiz. med. Wschr. *71*, 526 (1949)
31. Gianoli A. C. — Schweiz. med. Wschr. *86*, 1235 (1956)
32. Gibbs F. A. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. *31*, 141 (1933)
33. Goldsmith G. A. u. a. — Americ. J. of med. Sciences *205*, 204 (1943)
34. Golenhofen, K., H. Hensel und J. Papenberg — Aus „Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie", E. K. Frey zum 70. Geburtstag Thieme-Verlag Stuttgart 1958
35. Gottstein U. — Habilitationsschrift 1960 München „Möglichkeiten und Grenzen einer pharmakologischen Beeinflussung der Gehirndurchblutung"
36. Groß H. und Hackl — Wien. klin. Wschr. *67*, 10 (1955)
37. Habenicht J. — D. Ges. Wesen *8*, 601 (1953)
38. Hartenbach W. — D. med. Wschr. *75*, 751 (1950)
39. Hartenbach W. — D. med. Wschr. *78*, 1061 (1953)
40. Hasse H. M. und W. R. Morhard — Medizinische *20*, 752 (1957)
41. Hausschild — Pharmakologie und Grundl. der Toxikologie VEB G. Thieme-Verlag Leipzig 1956
42. Hensel H., J. Ruef und K. Golenhofen — Ztschr. f. Kreislaufforschung *43*, 756 (1954)
43. Hess H. — D. med. Wschr. *33*, 1308 (1956)
44. Höck K. — Ztschr. f. ges. inn. Med. *8*, 106 (1953)
45. Holmes R. L., P. P. Newman und J. H. Wolstencroft — J. of Phys. *140*, 236 (1958)
46. Horwitz O., H. Montgomery und E. D. Longaker — Americ. J. of med. Sciences *218*, 669 (1949)
47. Huerkamp B. und F. W. Rittinghaus — Pflügers Arch. *252*, 312 (1950)
48. Jaeger H. — D. med. J. *7*, 76 (1956)

49. Keller C. H. J. — Arch. exp. Path. u. Pharm. *154*, 357 (1930)
50. Kety S. S. und C. F. Schmidt — J. of clin. Invest. *27*, 476 (1948)
51. Kothe M. und G. A. Schoger — D. med. Wschr. *79*, 503 (1954)
52. Lequime J. — Acta clin. Belg. *5*, 466 (1950)
53. Leuthardt F. — Lehrbuch der phys. Chemie Verlag W. de Gruyter & Co. 1957
54. Levine M. und H. Wolff — Arch. Neurol. and Psych. *28*, 1401 (1932)
55. Lohel H. — D. Ges. Wesen *5*, 1318 (1950)
56. Loman u. a. — Americ. J. of med. Sciences *202*, 211 (1941)
57. Ludwigs N. — Pflüg. Arch. Phys. *259*, 35 (1954)
58. Meyer H. H. — D. med. Wschr. *80*, 548 (1955)
59. Meyer J. S. und D. Denny-Brown — Neurology *7*, 447 (1957)
60. Möller K. O. — „Pharmakologie" B. Schwabe-Verlag Basel 1958
61. Moser F. — Med. Klinik *51*, 723 (1956)
62. Ostwald E. — Med. Klinik *45*, 1371 (1950)
63. Päßler H. W. — Wien. klin. Wschr. *69*, 129 (1957)
64. Parnitzke K. H. und J. Habenicht — Ztschr. f. ges. inn. Med. *5*, 712 (1950)
65. Parnitzke K. H. — D. Ges. Wesen *5*, 737 (1950)
66. Pette H. — Die Medizinische *1* (1954)
67. Pieper K. — Ther. d. Gegenw. *89*, 74, 157, 158 (1950)
68. Plötze B. — Arzneimittelforschung *1*, 305 (1951)
69. Popkin R. J. — Americ. Heart-J. *18*, 697 (1939)
70. Reisner H. — Ztschr. f. Alt. Forschg. *12*, 140 (1958)
71. Reisner H. — Wien. klin. Wschr. *50*, 967 (1952)
72. Scheinberg P. — Circulation *1*, 1148 (1950)
73. Schneider M. — D. Ges. Kreislaufforschg. *19*, 3, (1953)
74. Schneider M. und D. Schneider — Arch. exp. Path. Pharm. *175*, 640 (1934)
75. Schnellbächer F. — D. med. Wschr. *80*, 1646 (1955)
76. Schulze W. — Klin. Wschr. *30*, 8 (1952)
77. Schweer G. — Klin. Monatsblatt f. Augenheilk. *134*, 654 (1959)
78. Spies D. T., W. B. Bean und R. B. Stone — J. of americ. med. Assoc. *111*, 584 (1938)
79. Steinke H. J. — D. med. Wschr. *83*, 1551 (1958)
80. Taeschler M., A. Cerletti und E. Rothlin — Helv. Phys. Acta *10*, 120 (1952)
81. Volkmann E. — Zbl. Chir. *78*, 1972 (1953)
82. Zickgraf H. — Ztschr. f. klin. Med. *148*, 25 (1951)

Lebenslauf

Am 30. August 1936 wurde ich in Landau/Pfalz als Sohn des Kaufmanns Max Lehn und seiner Frau Erna, geb. Kost, geboren.

Vier Jahre besuchte ich die Volksschulen in Albersweiler/Pfalz, Mittenwald/Obby. und Frankweiler/Pfalz. In Landau/Pfalz besuchte ich von 1946–1955 das Naturwissenschaftliche Gymnasium.

Nach abgelegter Reifeprüfung immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1955/56 an der Universität Heidelberg. Nach fünf vorklinischen Fachsemestern in Heidelberg bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich das klinische Studium an der Universität München. Es folgten sechs klinische Fachsemester in München, wo ich auch am 16. Februar 1962 die ärztliche Prüfung bestand.

Vom 1. März bis 30. Juni 1962 war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar in München tätig.

Am 1. Juli 1962 begann ich mit der gynäkologischen Pflichtassistentenzeit am Mütterheim vom Roten Kreuz in München, wo ich auch heute noch tätig bin.